(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2006 年2 月16 日 (16.02.2006) (10) 国際公開番号 WO 2006/016548 A1

(51)	国際特許分類":	A61K 31/465, 31/47, 31/4709, A61P
	33/06 // CO7D 213	(82 405/12 400/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014505

(22) 国際出願日: 2005年8月8日(08.08.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2004-232617 2004 年8 月9 日 (09.08.2004) PCT/JP2004/014063

2004年9月27日(27.09.2004) JP 特願2005-082760 2005年3月22日(22.03.2005) JP

- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザ イ株式会社(EISAI CO., LTD.) [JP/JP]: 〒1128088 東 京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者;および

田 融 (HANEDA, Toru) [PI/PP]: 〒3140255 茨城県神橋市砂山 2 書地 エーザイ株式会社 鹿島事業所 内 lbaraki (IP). 上田 教博 (UEDA, Northiro [PI/PP]: 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑成研究所内 lbaraki (IP). 同部 信也 (ABE, Shinya) [PI/PP]: 〒3002635 茨城県つくば市東 所 lbaraki (IP). 相根 康司 (SAGANE, Koji) [PI/PP]: 〒3002635 茨城県つくば市東 所 lbaraki (IP). 相根 康司 (SAGANE, Koji) [PI/PP]: 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 収減研究所の lbaraki (IP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護 が可能): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, II, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, IK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, P, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, Za, Mz, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, SF, FF, RG, GR, HU, E, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類: — 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

- (54) Title: NOVEL ANTIMALARIA AGENT CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND
- (54)発明の名称: ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤

$$A^1$$
 X^1 CH_2 E (I-a)

of either.

(57) Abstract: An antimalaria agent containing a compound represented by the formula (I-a) (wherein A means optionally substituted 3-pyridy), optionally substituted 6-quinoly), etc.; X means a group represented by the formula -Q(=O)-NH, etc.; and E means furyl, thienyl, or phenyl; provided that A may have one to three substituents and E has one or two substituents, a sail of the compound, or a hydrate

 $oldsymbol{2}$ (57) 要約: 式 [式中、A † は、置換基を有していてもよい6 - \pm A † 0 + A † 2 + A † 3 + A † 4 + A † 4 + A † 5 + A † 6 + A † 7 + A † 8 + A † 9 + A †

VO 2006/016548 A

WO 2006/016548 1 PCT/JP2005/014505

明細書

ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤に関する。 背景技術
- [0002] マラリアは、マラリア原虫がハマダラ蚊を媒介としてヒトに感染する人類最大の寄生原虫感染症であり、年間推定感染者数は5億人、年間死亡者数は200万人以上にのぼるとされている(非特許文献1)。世界人口の4割はマラリア流行地に住んでいるのが現状であり、高度流行地域においては乳幼児の3人に1人がマラリアによって死亡するといわれている。

マラリア原虫を含む寄生虫では、Glycosylphosphatidylinositol (GPI)がその生育や感染に重要であること、およびマラリア原虫細胞の表面には、GPIアンカー型蛋白質が多く存在することは既に知られている。また最近、GPI中間体であるGlucosaminylphosphatidylinositolのイノシトール環のアシル化がGPIの生合成に必須であり、過剰のグルコサミンによりイノシトール環のアシル化が阻害されると、熱帯熱マラリア原虫P.falciparumの成熟が抑制されることが報告されている(非特許文献2)。したがって、GPIの生合成、特にイノシトール環のアシル化を選択的に阻害する化合物は、非常に有用な抗マラリア剤になり得る。

かかるメカニズムに基づく抗マラリア剤に関する先行技術として、特許文献1がある。特許文献1には、マラリア原虫のGWT1遺伝子産物の活性を阻害してGPIの生合成を阻害することにより、抗マラリア作用を有するヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物は2ーベンジルピリジンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。

ところで、本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2ないし6がある。特許文献2ないし5には、ホスホジエステラーゼ4(PD E4)阻害作用を有する2-アリールオキシニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献6には、カンナビノイド受容体調節作用を有する6-(アリールアミノ)ニコチン

アミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献2ないし6は、本発明に係る 化合物のみならず、抗マラリア作用についても一切開示していない。

特許文献1:国際公開第2004/048567号パンフレット

特許文献2:欧州特許出願公開第1229034号明細書

特許文献3:国際公開第02/060875号パンフレット

特許文献4:国際公開第02/060896号パンフレット

特許文献5:国際公開第03/068232号パンフレット

特許文献6:国際公開第2004/029027号パンフレット

非特許文献1:Gardner, et al, Nature 2003, 419:498-511

非特許文献2: Naik, R. S. et al., J. Biol. Chem. 278:2036-2042, 2003

発明の開示

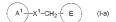
発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明の目的は、マラリア原虫のGWT1阻害作用に基づく優れた抗マラリア剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I-a)

[0005] [化1]



[0006] で表される、リンカーX¹ーCH2を介してヘテロ環式基A¹およびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗マラリア作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1]式

[0007] [{k:2]

$$A^1$$
- X^1 - CH_2 - E (I-a)

WO 2006/016548 3 PCT/JP2005/014505

[0008] 〔式中、A¹は、3ーピリジル基または6ーキノリル基を意味する;
X¹は、式ーC(=Y¹) - NH-で表される基を意味する;

Y¹は、酸素原子を意味する;

Eは、フリル基、チエニル基またはフェニル基を意味する;

ただし、A¹は、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個 有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ま たは2個有する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗マラリア剤; 「置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモ イル基、 C_{1-a} アルキル基、 C_{3-a} アルケニル基、 C_{3-a} アルキニル基、 C_{3-a} シクロアルキ ル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル 基、C。。シクロアルキリデンC」。アルキル基、C。。アリールC」。アルキル基、5~1 0員へテロ環C」。アルキル基、C」。アルコキシ基、C。アルケニルオキシ基、C。 アルキニルオキシ基、C。シクロアルコキシ基、C。アリールオキシ基、C。シクロ アルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、 $5\sim10$ 員へテロ環 C_{1-6} $_{-6}$ アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチ オ基、C。。シクロアルキルチオ基、C。」アリールチオ基、C。。シクロアルキルC、。 アルキルチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、 $5\sim10$ 員へテロ環 C_{1-6} アル キルチオ基、モノーC 1-6 アルキルアミノ基、モノーC 2-6 アルケニルアミノ基、モノーC アルキニルアミノ基、モノー C_{2-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{4-10} アリールアミノ 基、モノーC。シクロアルキルC、アルキルアミノ基、モノーC。アリールC、アル キルアミノ基、モノー5~10員ヘテロ環C アルキルアミノ基、ジーC アルキルアミ ノ基、N-C。アルケニル-N-C。アルキルアミノ基、N-C。アルキニル-N-C__アルキルアミノ基、N-C。。シクロアルキル-N-C__アルキルアミノ基、N-C $_{6-10}$ アリールーN-C アルキルアミノ基、N-C シクロアルキルC アルキルー N-C アルキルアミノ基、N-C アリールC アルキルN-C アルキルア ミノ基、N-5~10員〜テロ環C₁アルキル-N-C₁アルキルアミノ基、C₁アル

WO 2006/016548 4 PCT/JP2005/014505

キルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および式-C($=N-R^{a1}$) R^{a2} で表される基(式中、 R^{a1} は、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する; R^{a2} は、 C_{1-6} アルナル基を意味する。);

[置換基群a-2]

C アルキル基、C アルケニル基、C アルキニル基、C シクロアルキル基、Cアリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} 。アリールC アルキル基、5~10員へテロ環C アルキル基、C アルコキシ基、 C アルケニルオキシ基、C アルキニルオキシ基、C シクロアルコキシ基、C 3-8 アリールオキシ基、C シクロアルキルC アルコキシ基、C アリールC アル コキシ基、5~10員ヘテロ環C__アルコキシ基、C__アルキルチオ基、C__アルケ ニルチオ基、C。アルキニルチオ基、C。シクロアルキルチオ基、C。フリールチ オ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基 、5~10員へテロ環C 1-6 アルキルチオ基、モノーC 1-6 アルキルアミノ基、モノーC アルケニルアミノ基、モノーC₂₋₆
アルキニルアミノ基、モノーC₃₋₈
シクロアルキルアミノ 基、モノーC。シクロアルキルC、アルキルアミノ基、モノーC。シクロアルキルC、アルキルアミノ基、 モノー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー $5\sim10$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル アミノ基、ジーC、アルキルアミノ基、N-C。アルケニル-N-C、アルキルアミノ 基、 $N-C_{3-6}$ アルキニル $-N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{3-8}$ シクロアルキル-N $-C_{_{1-6}}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{_{6-10}}$ アリール $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{_{9-8}}$ シクロアルキルC アルキル-N-C アルキルアミノ基、N-C アリールC 1-6 アルキル-N-C₁-アルキルアミノ基およびN-5~10員へテロ環C₁-アルキル-N-C アルキルアミノ基;

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

「置換基群b】

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim1$ 0員ヘテロ環式基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 $5\sim10$ 員ヘテロ環式

WO 2006/016548 5 PCT/JP2005/014505

キシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、グー C_{1-6} アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノー C_{6-10} アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいNー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基がよび C_{1-6} アルキルアミノル本ル基

[2] A¹が、3ービリジル基(ただし、A¹は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1] 記載の抗マラリア剤;

「置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{2-6} アルコキン基、 C_{2-6} アルカトアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ国、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ国、 C_{2-6} アルキルアミノ国、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ国、 C_{2-6} アルキルアニアロ、 C_{2-6} アルキルアニアロ、 C_{2-6} アルキルアロ、 C_{2-6} アルキルア

[置換基群c-2]

 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリールと、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキールオキシ基、 C_{2-6} アルキールと C_{2-6} アルキールと C_{2-6} アルキートと C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキールアミノ基、 C_{2-6} アリールアミノ基、 C_{2-6} アリールアミノ基、 C_{2-6}

 $_{-8}$ シクロアルキル $_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノー $_{6-10}$ アリール $_{1-6}$ アルキルアミノ基 およびモノー5~10員へテロ環 $_{1-6}$ アルキルアミノ基;

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1 ないし3個有する;

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基を1個有していてもよいモノー C_{6-10} アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基

[3] A¹が、3ービリジル基(ただし、A¹は、以下の置換基群。'ー1および。'ー2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1] 記載の抗マラリア剤;

[置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{_{1-6}}$ アルキル基、 $C_{_{2-6}}$ アルケニル基、 $C_{_{2-6}}$ アルキニル基、 $C_{_{1-6}}$ アルカニシ基、 $C_{_{2-6}}$ アルケニルオキシ基、 $C_{_{2-6}}$ アルケニルオキシ基、モノー $C_{_{1-6}}$ アルキルアミノ基、モノー $C_{_{2-6}}$ アルキニルアミノ基および $C_{_{1-6}}$ アルキルカルボニル基;

「置換基群c'-2]

 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキニル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニルオキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキニルオキシ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{2-6} アルケニルアミノ基およびモノー \mathbf{C}_{2-6} アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を 1ないし3個有する:

「置換基群d']

ハロゲン原子、木酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基および $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基

[4] A¹が、式

[0009] [化3]

WO 2006/016548 7 PCT/JP2005/014505

[0010] (式中、R¹は、水素原子、前記置換基群c-1から選ばれる置換基または前記置換基 群c-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア 剤;

[5]A¹が、式

[0011] [{k:4]

(式中、R¹は、水素原子、前記置換基群。'-1から選ばれる置換基または前記置換基群。'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤:

[6]A¹が、式

[0012] [化5]

[0013] (式中、 \mathbf{R}^1 は、水素原子、アミノ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよい \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよいモノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基または \mathbf{C}_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤;

[7]A¹が、式

[0014] [化6]

[0015] (式中、 R^1 は、ハロゲン原子を1個有する C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基

WO 2006/016548 8 PCT/JP2005/014505

である[1]記載の抗マラリア剤;

[8]A¹が、式

[0016] [化7]

[0017] (式中、R¹は、水素原子、アミノ基、メトキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤:

[9]A¹が、式

[0018] [化8]

[0019] (式中、R¹は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラ リア剤:

[10] Λ^1 が、6-キノリル基(ただし、 Λ^1 は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤; 「置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリールと、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルカールと、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルカールアミノ基、 C_{2-6} アリール C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アリール C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アリールアミノ基、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アリールアミノ基、 C_{2-6} アルカーボニノーを、 C_{2-6} アルカルボニル基および式ーC(=N-OH) R^{*2} で表される基(式中、 R^{*2} は、前記定

WO 2006/016548 9 PCT/JP2005/014505

義と同意義を意味する。):

「置換基群c-2]

 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキール基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル基、 \mathbf{C}_{6-10} アリール基、 $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環式基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{6-10} アリール \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環C $_{1-6}$ アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルカオキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニルオキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニルオキシ基、 \mathbf{C}_{3-8} ンクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{F} 一コキシ基、 \mathbf{C}_{3-8} フリール \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{E} 10員へテロ環C $_{1-6}$ アルコキシ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{2-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{2-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{3-8} ンクロアルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{3-8} ンクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、およびモノー $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環C $_{1-6}$ アルキルアミノ基 およびモノー $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環C $_{1-6}$ アルキルアミノ基 およびモノー $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環C $_{1-6}$ アルキルアミノ基 およびモノー $\mathbf{5}$ ~10員へテロ環C $_{1-6}$ アルキルアミノ基

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基を1個有していてもよいトノー C_{6-10} アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基

[11] A¹が、6ーキノリル基(ただし、A¹は、以下の置換基群c'-1およびc'-2から 選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤。 「置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルカニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキルアミノ基をよび C_{2-6} アルキルカルボニル基;

[置換基群c'-2]

 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニルオキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニルオキシ基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキニルオキシ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノ

WO 2006/016548 10 PCT/JP2005/014505

-C。アルケニルアミノ基およびモノ-C。アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を 1ないし3個有する:

「置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基および $\mathbf{C}_{\mathbf{1}=\mathbf{6}}$ アルコキシ基

 $[12]A^1$ が、6-キノリル基である[1]記載の抗マラリア剤;

[13] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群e - 1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。) である[1] ~ [12] いずれか1項記載の抗マラリア剤:

「置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキール基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルア C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} アリール C_{1-6} アルキン基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ 基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、モノー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル C_{1-6}

[置換基群e-2]

 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{3-8} ンクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{0-10} アリール基、 \mathbf{C}_{2-6} アリール基、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキン基、 \mathbf{C}_{2-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{2-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{2-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{2-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{2-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルコキン基、 \mathbf{C}_{6-10} アリールアンカナン基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキン基、 \mathbf{C}_{6-10} アリールアルカナン基、 \mathbf{C}_{1-6} アルカナン基、 \mathbf{C}_{1-6} アリールアンカナンスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アリールアンカナンスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アリールアンカナンスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アリールアンカナンスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アリールアンスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、 \mathbf{C}_{1-6} アルスを表し、

WO 2006/016548 11 PCT/JP2005/014505

 $-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキル $-N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群から選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

「置換基群f]

[14] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群g - 1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。) である[1]~[12] いずれか1項 記載の抗マラリア剤:

「置換基群g-1]

 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベングラエニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベングラエニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、ブエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、ブリン \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、ブリン \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、ジウェアルコキシ

[置換基群g-2]

 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ボンゾラリル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベンゾラリエール \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベンゾラエニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、デエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、オエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、オエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、オエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

[置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC_{1-s}アルキル基

- [15]Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C₁₋₆アルコキシC₁ -アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を1個有する。)である〔1〕~〔12〕いずれか1 項記載の抗マラリア剤:
- [16] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。) である[1] ~ [12] いずれか1項記載の抗マラリア剤:
- [17] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくはC₁₋₆ アルキル基を1個有していてもよいフェニルC₁₋₆ アルキル基またはハロゲン原子もしくはC₁₋₆ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。) である[1] ~ [12] いずれか1項記載の杭マラリア剤;
- [18] Eが、2ーフリル基、2ーチエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C₁-eアルコキシC_{1-e}アルキル基またはC_{1-e}アルコキシ基を1個有する。) である[1]~[12] いずれか1項記載の抗マラリア剤:
- [19] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である[1]~[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤:
- [20] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。) である[1]~[12] いずれか1項記載の抗マラリア剤;
- [21] Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくはC₁ アルキル基を1個有していてもよいフェニルC₁₋₆ アルキル基またはハロゲン原子も しくはC₁₋₆ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。) である[1] ~[12] いずれか1項記載の抗マラリア剤;
- [22] Eが、2ーフリル基または2ーチエニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子も しくはメチル基を1個有していてもよいペンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしく はメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。) である[1]~[12]い ずれか1項記載の抗マラリア剤:

- [23] Eが、フェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個 有する。)である[1]~[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;
- [24][1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投 与して、マラリアを治療する方法および
- [25]抗マラリア剤の製造のための[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの 水和物の使用 を提供する。
- [0020] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態 等を示して、本発明を詳細に説明する。
- [0021] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。
- [0022] また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範囲に包含される。
- [0023] 本明細書において使用する「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化 水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の 直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチ ル基、nープロピル基、イソプロピル基、nープチル基、イソプチル基、secープチル基 、tertープチル基、nーペンチル基、イソペンチル基、secーペンチル基、ネオペンチ ル基、1ーメチルプチル基、2ーメチルプチル基、1、1ージメチルプロピル基、1、2ー

ジメチルプロピル基、nーヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メ チルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチル ブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチ ル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2 ートリメチルブロビル基、1,2,2-トリメチルブロビル基、1-エチルー1-メチルブロ ピル基、1-エチルー2-メチルブロビル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチ ル基、nープロピル基、イソプロピル基、nープチル基、イソブチル基、secーブチル基 、tertーブチル基等である。

- [0024] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ープテニル基、2ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、ベンテニル基、3ーメチルー2ープテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、3ープテニル基、第一プテニル基、第一プテニル基等である。
- [0025] 本明細書において使用する「C₂₋₆アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-プチニル基、3-プチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-プチニル基、2-プチニル基、3-プチニル基等である。
- [0026] 本明細書において使用する「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状 の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロプチル 基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が 挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘ キシル基等である。
- [0027] 本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」

WO 2006/016548 15 PCT/JP2005/014505

の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、外キシ基、エトキシ基、ロープロポキシ基、イソプロポキシ基、ロープトキシ基、スソプトキシ基、8 ecープトキシ基、tertープトキシ基、nーペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、8 ecーペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1ーメチルプトキシ基、2ーメチルプトキシ基、1,1ージメチルプロポキシ基、1,2ージメチルプロポキシ基、1,1ージメチルプロポキシ基、1,2ージメチルプロポキシ基、1,2ージメチルペンチルオキシ基、1,2ージメチルプトキシ基、1,2ージメチルプトキシ基、1,2ージメチルプトキシ基、1,2ージメチルプトキシ基、1,1、2ードリメチルプトキシ基、1,1、2ートリメチルプトキシ基、1,1、2ートリメチルプロポキシ基、1,1、2ートリメチルプロポキシ基、1ーエチルー1ーメチルプロポキシ基、1ーエチルー2ーメチルプロポキシ基、1ーエチルー1ーメチルプロポキシ基、1ープロポキシ基、イソプロポキシ基、nープトキシ基、イソプレポキシ基、nープトキシ基、イソプトキシ基、nープトキシ基、イソプトキシ基、secープトキシ基、tertープトキシ基等である。

本明細書において使用する「C₁₋アルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋アルキル [0028] 基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチル チオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基 、イソブチルチオ基、secーブチルチオ基、tertーブチルチオ基、nーペンチルチオ 基、イソペンチルチオ基、secーペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1ーメチルブ チルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1、1-ジメチルプロピルチオ基、1、2-ジメ チルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチル チオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1、1-ジメチルブ チルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2、3-ジメチルブチルチオ基、3、3-ジメチルブチルチオ 基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1、1、2-トリメチルプロピ ルチオ基、1、2、2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ 基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、 エチルチオ基、nープロピルチオ基、イソプロピルチオ基、nーブチルチオ基、イソブ チルチオ基、secーブチルチオ基、tertーブチルチオ基等である。

- [0029] 本明細書において使用する「C₁₋₆アルキルカルボニル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」の未端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、nープロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において使用する「C アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「C 1-6 アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0031] 本明細書において使用する「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。
- [0032] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルケニルオキシ基」とは、前記定義「C₂₋₆ アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1ープロペニルオキシ基、2ープロペニルオキシ基、1ープテニルオキシ基、2ープテニルオキシ基、3ープテニルオキシ基、2ーメチルー1ープロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3ーメチルー2ープテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1ープロペニルオキシ基、2ープロペニルオキシ基、2ープロペニルオキシ基、3ーメチルー2ープテニルオキシ基、3ーメチルー2ープテニルオキシ基等である。
- [0033] 本明細書において使用する「C₂₋₈アルケニルチオ基」とは、前配定義「C₂₋₈アルケニル基」の未端に確黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルチオ基、1ープロペニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープテニルチオ基、ペンテニルチオ基、3ープテニルチオ基、ペンテニルチオ基、3ーメチルー2ープテニルチオ基、ペキセニルチオ基、ペキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1ープロペニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープロペニルチオ基、1ープテニルチオ基、2ープロペニルチオ基、3ープテニルチオース・3ープロペニース・3ープロペース・3ープロペニース・3ープロペース・3ープロペニース・3ープロペ

、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

- [0034] 本明細書において使用する「C2-6アルキニルオキシ基」とは、前記定義「C2-7ルキニル基」の未端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1ープロピニルオキシ基、2ープロピニルオキシ基、1ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1ープロピニルオキシ基、2ープロピニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、2ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、3ープチニルオキシープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、2ープチニルオキシープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、2ープチニルオキシープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基、5ープチニルオキシープチニルオキシ基、3ープチニルオキシ基等である。
- [0035] 本明細書において使用する「C2-6アルキニルチオ基」とは、前配定義「C2-6アルキニル基」の末端に硫貴原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1ープロピニルチオ基、2ープロピニルチオ基、1ープチニルチオ基、2ープチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ペキシニルチオ基、ペキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1ープロピニルチオ基、1ープロピニルチオ基、2ープロピニルチオ基、3ープチニルチオ基、2ープロピニルチオ基、3ープチニルチオ基等である。
- [0036] 本明細書において使用する「C₃₋₈シクロアルコキシ基」とは、前記定義「C₃₋₈シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロプトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロイクチルオキシ基、ジクロヘキシルオキシ基、シクロプロポキン基、シクロプトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。
- [0037] 本明細書において使用する「C₃₋₈シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「C₃₋₈シクロアルキル基」の未端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロプチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロペナチルチオ基、シクロペナルチオ基、シクロペナルチオ基、シクロペキシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロプチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。
- [0038] 本明細書中において使用する「C。。シクロアルキルC、アルキル基」とは、前記定

- 義「C」ー・アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C』ー・シクロアルキル基」で 置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロプチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルエチル基等が挙げられる。
- [0039] 本明細書中において使用する「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記 定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₃₋₈シクロアルキル基 」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチル メトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエト キシ基、シクロプチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ 基等が挙げられる。
- [0040] 本明細書中において使用する「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキルチオ基」とは、前 記定義「C₁₋₆アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₃₋₈シクロアルキ ル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シク ロプチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロペキシルメチルチオ基、 シクロプロピルエチルチオ基、シクロプチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチ オ基、シクロペキシルエチルチオ基等が挙げられる。
- [0041] 本明細書中において使用する「C₃₋₈シクロアルキリデンC₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の環状の飽和脂肪族炭化水素の任意の炭素原子と、前記定義「C₁₋₆アルキル基」が二重結合を介して結合した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペキシリデンエチル基等が挙げられる。
- [0042] 本明細書において使用する「C FU-ル基」とは、炭素数6~10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ペプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。
- [0043] 本明細書において使用する「C アリールオキシ基」とは、前記定義の「C ₆₋₁₀アリ

- ール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1ーナフチルオキシ基、2ーナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1ーナフチルオキシ基、2ーナフチルオキシ基等である。
- [0044] 本明細書において使用する「C アリールチオ基」とは、前記定義の「C Fリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1ーナフチルチオ基、2ーナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1ーナフチルチオ基、2ーナフチルチオ基等である。
- [0045] 本明細書中において使用する「C アリールC P アルキル基」とは、前記定義「C P アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C P リール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1ーナフチルメチル基、2ーナフチルメチル基、3ーフェニルー1ープロピル基等が挙げられる。
- [0046] 本明細書中において使用する「フェニルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ペンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。
- [0047] 本明細書中において使用する Γ_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義 Γ_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義 Γ_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、1-ナフチルメトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフチルエトキシ基、1-ナフェニルー1-プロポキシ基等が挙げられる。
- [0048] 本明細書中において使用する「フェニルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

- 本明細書中において使用する「モノーC₁₋₂アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1 [0050] 個の水素原子を、前記定義「C₁でルキル基」で置換した基を意味し、具体的には 例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、nープロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 nーブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、secーブチルアミノ基、tertーブチルアミノ基 、nーペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、secーペンチルアミノ基、ネオペンチ ルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1、1-ジメチルプ ロピルアミノ基、1、2-ジメチルプロピルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、イソヘキシル アミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチ ルアミノ基、1、1-ジメチルブチルアミノ基、1、2-ジメチルブチルアミノ基、2、2-ジメチルブチルアミノ基、1、3-ジメチルブチルアミノ基、2、3-ジメチルブチルアミ ノ基、3、3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチル アミノ基、1、1、2-トリメチルプロピルアミノ基、1、2、2-トリメチルプロピルアミノ基、 1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等 が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、nープロピルアミノ基、イソプ ロピルアミノ基、nーブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、secーブチルアミノ基、tert ーブチルアミノ基等である。
- [0051] 本明細書中において使用する「モノーC₂-8 アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1 個の水素原子を、前記定義「C₂₋₆ アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1ープロペニルアミノ基、2ープロペニルアミノ基、1ープ テニルアミノ基、2ープテニルアミノ基、3ープテニルアミノ基、2ーメチルー1ープロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3ーメチルー2ープテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ペキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1ープロ ペニルアミノ基、2ープロペニルアミノ基、3ープテニルアミノ基、3ープテニルアミノ基、3ープテニルアミノ基、1ープロペニルアミノ基、3ーメチルー2ープテニルアミノ基等である。
- [0052] 本明細書中において使用する「モノーC。__アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1

個の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-プ 0チニルアミノ基、2-プチニルアミノ基、3-プチニルアミノ基、ベンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジイニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-プチニルアミノ基、2-プチニルアミノ基、3-プチニルアミノ基、3-プチニルアミノ基等である。

- [0053] 本明細書中において使用する「モノーC₃₋₈ンクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中 の1個の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ンクロアルキル基」で置換した基を意味し、具 体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロプチルアミノ基、シクロペンチルアミノ 基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙 げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミ ノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。
- [0054] 本明細書中において使用する「モノーC アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1 個の水素原子を、前記定義「C 6-10 アリール基」で置換した基を意味し、具体的には 例えば、フェニルアミノ基、1ーナフチルアミノ基、2ーナフチルアミノ基、インデニルア ミノ基、アズレニルアミノ基、ヘブタレニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニル アミノ基、1ーナフチルアミノ基、2ーナフチルアミノ基等である。
- [0055] 本明細書中において使用する「モノーC₈₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロプチルメチルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロプチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロペキシルエチルアミノ基等が挙げられる。
- [0056] 本明細書中において使用する「モノーC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、 アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基」で置換し た基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1ーナフチルメチルアミノ基、2 ーナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1ーナフチルエチルアミノ基、2ーナ フチルエチルアミノ基等が挙げられる。

- [0057] 本明細書中において使用する「ジーC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, Nージメチルアミノ基、N, Nージエチルアミノ基、N, Nージーロープロピルアミノ基、N, Nージーイソプロピルアミノ基、N, Nージーロープチルアミノ基、N, Nージーイソプチルアミノ基、N, Nージーsecープチルアミノ基、N, Nージーをcープチルアミノ基、N, Nージーをcープチルアミノ基、NーロープロピルーNーメチルアミノ基、NーロープロピルーNーメチルアミノ基、NーロープロピルーNーメチルアミノ基、NーロープロピルーNーメチルアミノ基、NーロープチルーNーメチルアミノ基、NーロープチルーNーメチルアミノ基、NーロープチルーNーメチルアミノ基、NーをcープチルーNーメチルアミノ基、NーをcープチルーNーメチルアミノ基、Nーなアミノ基、Nーなアミノスをが挙げられ、好ましくはN, Nージメチルアミノ基、N, Nージエチルアミノ基、NーエチルーNーメチルアミノ基等である。
- [0058] 本明細書中において使用する「N-C₂₋₆ アルケニル-N-C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₂₋₆ アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エテニルーN-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-1-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-3-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-3-プテニルーN-メチルアミノ基、N-3-メチルー1-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-3-メチルアミノ基、N-1-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-1-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-2-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-1-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-2-プテニルーN-メチルアミノ基、N-3-ブテニルーN-メチルアミノ基、N-2-メチルー1-プロペニルーN-メチルアミノ基、N-3-メチルー2-ブテニルーN-メチルアミノ基等である。
- [0059] 本明細書中において使用する「 $N-C_{2-6}$ アルキニル $-N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には

例えば、NーエチニルーNーメチルアミノ基、N-1ープロピニルーNーメチルアミノ 基、N-2ープロピニルーNーメチルアミノ基、N-1ープチニルーNーメチルアミノ基、N-2ープチニルーNーメチルアミノ基、N-3ープチニルーNーメチルアミノ基、N-ペンチニルーNーメチルアミノ基、N-ペンチニルーNーメチルアミノ基、N-ペキシニルーNーメチルアミノ基、N-ハキサンジイニルーNーメチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはNーエチニルーNーメチルアミノ基、N-1ープロピニルーNーメチルアミノ基、N-2ープロピニルーNーメチルアミノ基、N-2ープチニルーNーメチルアミノ基、N-3ープチニルーNーメチルアミノ基、N-3ープチニルーNーメチルアミノ基、N-3ープチニルーNーメチルアミノ基、N-3ープチニルーNーメチルアミノ基等である。

- [0060] 本明細書中において使用する「N-C₃₋₈シクロアルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ 基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₃₋₈シクロアルキル基」で置換 し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体的 には例えば、N-シクロプロピルーN-メチルアミノ基、N-シクロブチルーN-メチ ルアミノ基、N-シクロペンチルーN-メチルアミノ基、N-シクロへキシルーN-メチ ルアミノ基、N-シクロへプチルーN-メチルアミノ基、N-シクロオクチルーN-メチ ルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-シクロプロピルーN-メチルアミノ基、N-シク ロブチルーN-メチルアミノ基、N-シクロペンチルーN-メチルアミノ基、N-シク ロヘキシルーN-メチルアミノ基、NーシクロペンチルーN-メチルアミノ基、N-シク
- [0061] 本明細書中において使用する「N-C₈₋₁₀アリール-N-C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-インデニル-N-メチルアミノ基、N-アズレニル-N-メチルアミノ基、N-ヘブタレニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基等である。
- [0062] 本明細書中において使用する「 $N-C_{3-8}$ シクロアルキル C_{1-6} アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル C_{3-8} ンフロアルキル C_{3-8} ンフロアルカードル C_{3-8} との水素原子を、前記定義「 C_{3-8} アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} アルキル基」で

置換した基を意味し、具体的には例えば、NーシクロプロピルメチルーNーメチルアミノ基、NーシクロプチルメチルーNーメチルアミノ基、NーシクロペンチルメチルーNーメチルアミノ基、NーシクロプロピルエチルーNーアミノ基、NーシクロプチルエチルーNーメチルアミノ基、NーシクロペンチルエチルーNーメチルアミノ基、NーシクロペンチルエチルーNーメチルアミノ基、NーシクロスチルエチルーNーメチルアミノ基、NーシクロスチルエチルーNーメチルアミノ基等が挙げられる。

- [0063] 本明細書中において使用する「N-C₀-10" アルーN-C₁₋₆アル キルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₀-10" アリールC₁₋₆アル トルモ」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルメチルーN-メチルアミノ基、N-2-ナフチルメチルーN-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチルーN-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチルーN-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチルーN-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチルーN-メチルアミノ基等が挙げられる。
- [0064] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。
- [0065] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。
- [0066] 本明細書において使用する「5~10員へテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5~10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基(例えば2ーフリル基、3ーフリル基等)、チェニル基(例えば2ーチェニル基、3ーチェニル基等)、ビロリル基(例えば1ービロリル基、2ーピロリル基、3ーピロリル基等)、ビリジル基(例えば2ーピリジル基、3ーピリジル基、4ーピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3ーピリグジニル基、4ーピリグジニル基等)、ピリミジニル基(例えば3ーピリミジニル基、5ーピリミジニル基等)、トリアブリル基(例えば1・2・3ートリアブリル基、5ーピリミジニル基等)、トリアブリル基(例えば1・2・3ートリアブリル基等)、テトラブリル基(例

WO 2006/016548 25 PCT/JP2005/014505

えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリ ル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基 、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル 基、5-オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサブリル基、5-イソオキサブリル基等)、イソチアブリル基(例えば3-イソチ アゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、キノリル基(例えば5-キ ノリル基、6ーキノリル基、7ーキノリル基、8ーキノリル基等)、イソキノリル基(例えば5 ーイソキノリル基、6ーイソキノリル基、7ーイソキノリル基、8ーイソキノリル基等)、ナフ チリジニル基(例えば[1,5]ナフチリジン-2-イル基、[1,5]ナフチリジン-3-イル 基、「1、8]ナフチリジン-2-イル基、「1、8]ナフチリジン-3-イル基等)、キノキサリ ニル基(例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基、8 ーキノキサリニル基等)、シンノリニル基(例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル 基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等)、キナゾリニル基(例えば4-キナゾリ ニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニ ル基等)、イミダブピリジル基(例えばイミダブ[1,2-a]ピリジン-6-イル基等)、ベン ゾチアゾリル基(例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル 基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等)、ベンゾオキ サゾリル基(例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル 基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等)、ベンゾ イミダゾリル基(例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イ ル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等)、インドリ ル基(例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル 基、インドール-7-イル基等)、ピロロピリジル基(例えば1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-5-イル基、ピロロ[3、2-b]ピリジン-1-イル基等)、チエノピリジル基(例え ばチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル基等)、 フロピリジル基(例えばフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3,2-b]ピリジン-6-イル基等)、2、3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2、3-b]ピリジン-ン-5-イル基、ベ ンゾチアジアゾリル基(例えばベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル基等)、ベン

WO 2006/016548 26 PCT/JP2005/014505

ソオキサジアゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾールー5ーイル基等)、ピリドビリミジニル基(例えばビリド[2, 3ーd]ピリミジンー4ーイル基等)、ベングフラル基(例えばベングフランー6ーイル基、ベングフランー5ーイル基、ベングフランー6ーイル基、ベングフランー7ーイル基等)、ベングチエニル基(例えばベングチオフェンー4ーイル基、ベングチオフェンー5ーイル基、ベングチオフェンー6ーイル基、ベングチオフェンー5ーイル基、ベングチオフェンー6ーイル基、ベングチオフェンー7ーイル基等)、ベング[1, 3]ジオキソール基(例えばベング[1, 3]ジオキソールー5ーイル基等)等が挙げられる。非芳香族の「5~10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、デトラヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

- [0067] 本明細書において使用する「少なくども1つの窒素原子を含む5~10員ヘテロ環式 基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくども1つの窒素原子を含有する芳香族または 非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味 する。具体的には例えばピロリル基、ピリジル基、ビラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラジリル基、オキサゾリル基、イソオキサ ゾリル基、インチアゾリル基、キノリル基、インキノリル基、オフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナソリニル基、インドリル基、ベングチアゾリル基、ベングオキサゾリル基、ベングイミダブリル基、インドリル基、ピロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2、3ージヒドロー1Hーピロロ[2、3ーb]ピリジンー5ーイル基、ベングチアジアゾリル基、ベングオキサジアソリル基、ビリドピリミジニル基等が挙げられる。
- [0068] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C₁でルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアブリルメチル基、エラブリルメチル基、オキサブリルメチル基、ベンブ[1,3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル

- 基、ピリジルエチル基、トリアソリルエチル基、テトラノリルエチル基、チアノリルエチル基、ゲアノリルエチル基、オキサノリルエチル基、ベンノ[1,3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。
- [0069] 本明細書において使用する「フリルC₁ー。アルキル基」とは、前記定義「C₁ー。アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。
- [0070] 本明細書において使用する「チエニルC」でルキル基」とは、前記定義「C」でアルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。
- [0071] 本明細書において使用する「ベングフリルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をベングフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベングフリルメチル基、ベングフリルエチル基等が挙げられる。
- [0072] 本明細書において使用する「ベンゾチエニルC」-6アルキル基」とは、前記定義「C」
 -7ルキル基」中の任意の水素原子をベンゾチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾチエニルメチル基、ベンゾチエニルエチル基等が挙げられる。
- [0073] 本明細書において使用する「5~10員へテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5~1 0員へテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には 例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ト リアプリルオキシ基、テトラプリルオキシ基、チアプリルオキシ基、ピラプリルオキシ基、 オキサプリルオキシ基、ベング[1,3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ 基等が挙げられる。
- [0074] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C₁ー6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、ピロリルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラブリルメトキシ基、チアソリルメトキシ基、ピラブリルメトキシ基、オキサブリルメトキシ基、ベンブ[1, 3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、

- ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアソリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ 基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベング[1, 3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。
- [0075] 本明細書において使用する「フリルC₁---アルコキシ基」とは、前記定義「C₁---アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。
- [0076] 本明細書において使用する「チエニルC」--。アルコキシ基」とは、前記定義「C」--アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には 例えば、チエニル外キシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。
- [0077] 本明細書において使用する「ピリジルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジルメトキシ基、ピリジルエトキシ基等が挙げられる。
- [0078] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置義した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ボング「1,3]ジオキソールメチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、プリルエチルチオ基、チェニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、ドプリルエチルチオ基、テトラピッコリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、テトラグリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、テトラグリルエチルチオ基、ゲング「1,3]ジオキソールエチルチオ基、デトラピッコノリルエチルチオ基、ベング「1,3]ジオキソールエチルチオ基、デトラピッコノリルエチルチオ基、ベング「1,3]ジオキソールエチルチオ基、デトラピッコノリルエチルチオ基等が挙げられる。
- [0079] 本明細書中において使用する「モノー5~10員へテロ環C」。アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5~10員へテロ環C」。アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピリゾルメチルアミノ基、ドリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニ

ルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチ ルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチル アミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、トリアゾリルー 1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

- [0080] 本明細書中において使用する「N-5~10員〜テロ環C ₁₋₆ アルキルーN-C ₁₋₆ ルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C ₁₋₆ アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C ₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチルーN-メチルアミノ基、N-チエニルメチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルメチルーN-メチルアミノ基、N-ピリジルメチルーN-メチルアミノ基、N-ピリジルメチルーN-メチルアミノ基、N-デラグリルメチルーN-メチルアミノ基、N-デラグリルメチルーN-メチルアミノ基、N-オキサブリルメチルーN-メチルアミノ基、N-ピラブリルメチルーN-メチルアミノ基、N-プリルメチルーN-メチルアミノ基、N-デトラヒドロフリルメチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-ピロリルエチルーN-メチルアミノ基、N-デアブリルエチルーN-メチルアミノ基、N-デアブリルエチルーN-メチルアミノ基、N-デアブリルエチルーN-メチルアミノ基、N-デトラブリルエチルーN-メチルアミノ基、N-オキサブリルエチルーN-メチルアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基、N-オーアミノ基等が挙げられる。
- [0081] 本明細書において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に 、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有してもよいことを意味する。
- [0082] 本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組 み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。
- [0083] 本明細書において使用する「A」」は、3ーピリジル基または6ーキノリル基(ただし、 上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有し ていてもよい。)を意味する。
- [0084] 「A¹」が3ービリジル基である場合、以下に好ましい「A¹」を降順に示す。 1)3ービリジル基(ただし、3ービリジル基は、前記置換基群c-1およびc-2から選

WO 2006/016548 30 PCT/JP2005/014505

ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

2)3ーピリジル基(ただし、3ーピリジル基は、前記置換基群c'ー1およびc'ー2から 選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。) 3)式

[0085] [化9]

[0086] (式中、 \mathbf{R}^1 は、水素原子または前記置換基群 $\mathbf{c}-1$ および $\mathbf{c}-2$ から選ばれる置換基を意味する。)で表される基

4)式

[0087] [化10]

[0088] (式中、R¹は、水素原子または前記置換基群e'-1およびe'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基 5-1)式

[0089] [{k11]

[0090] (式中、 \mathbf{R}^1 は、水素原子、アミノ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよい \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよいモノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基または \mathbf{C}_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基5-2)式

[0091] [化12]

[0092] (式中、 \mathbf{R}^1 は、ハロゲン原子を1個有する $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基を意味する。)で表される基 6-1)式

[0093] [化13]

[0094] (式中、R¹は、水素原子、アミノ基、メトキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミ ノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基 6-2)式

[0095] [化14]

[0096] (式中、R1は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基

[0.097] $[A^1]$ が6ーキノリル基である場合、以下に好ましい $[A^1]$ を降順に示す。

1)6ーキノリル基(ただし、6ーキノリル基は、前記置換基群c-1およびc-2から選ば れる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

2)6ーキノリル基(ただし、6ーキノリル基は、前記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

3)6ーキノリル基

[0098] 本明細書において使用する「式 $-C(=N-R^{4})R^{42}$ で表される甚」(式中、 R^{41} およ \mbox{UR}^{42} は、前記定義と同意義を意味する。)として、好ましくは式 $-C(=N-OH)R^{42}$ で表される基(式中、 R^{42} は、前記定義と同意義を意味する。)であり、より好ましくは式 -C(=N-OH)CHで表される基である。

[0099] 本明細書において使用する「X¹」は、式-C(=O)-NH-で表される基を意味す る。

[0100] 本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)を意味する。以下に好ましい「E」を降順に示す。

- 1)フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群e-1 およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)
- 2-1)フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群g -1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)
- 2-2)フリル基、チェニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルトン基または C_{1-6} アルコキン基を1個有する。)
- 3)2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基 群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)
- 4-1)2-フリル基、2-チェニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、ハロゲン原子もしくはC₁₋₆アルキル基を1個有していてもよいフェニルC₁₋₆アルキル基またはハロゲン原子もしくはC₁₋₆アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)
- 4-2)2ーフリル基、2ーチエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を1個有する。)
- 5-1)2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、フッ素 原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子 、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)
- 5-2)2ーフリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)
- 6)2ーフリル基または2ーチェニル基(ただし、上記各基は、ハロゲン原子もしくは C_1 アルキル基を1個有していてもよいフェニル C_{1-6} アルキル基またはハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)
- 7-1)2-フリル基または2-チエニル基(ただし、上記各基は、フッ素原子、塩素原 子もしくはメチル基を1個有していてもよいペンジル基またはフッ素原子、塩素原子も しくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)
- 7-2)フェニル基(ただし、上記各基は、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を 1個有する。)
- [0101] 化合物(I-a)は、前記定義 $[A^1]$ および前記定義[E]を任意に組み合わせた化合

物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは

- $(1)A^{1}$ が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (2)A¹が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (3) A¹が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (4) A¹が6-キノリル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (5)A¹が6-キノリル基であり、Eが2-チエニル基である化合物または
- (6) Λ^1 が6-キノリル基であり、Eがフェニル基である化合物であり、より好ましくは
- $(1)A^{1}$ が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- $(2) A^1 が3- ピリジル基であり、Eが2-チェニル基である化合物、$
- (3) A^1 が 3 ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (4) Λ^1 が6ーキノリル基であり、Eが2ーフリル基である化合物または
- (5) Λ^1 が6-キノリル基であり、Eが2-チエニル基である化合物であり、さらに好ましくは
- (1) A^1 が 3- ピリジル基であり、E が 2- フリル基である化合物、
- (2)A¹が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物または
- (3) Λ^1 が3ーピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物である。
- [0102] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、 無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、 中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカ リ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、 アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ジ エチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン等 との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等 との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン 、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0103] 本明細書において使用する「抗マラリア剤」とは、熱借熱マラリア、三日熱マラリア、 四日熱マラリアおよび/または卵型マラリアの予防剤および/または治療剤を意味 する。

発明の効果

[0104] 本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)もしくはその塩またはそれらの水和物は、マラリア原虫のGWTI阻害作用に基づく優れた抗マラリア活性を示し、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリアおよび/または卵型マラリアの予防剤および/または治療剤リして有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0105] 本発明に係る、式(I-a)で表される化合物(以下、化合物(I-a)という。)の製造法 について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成するこ とができるが、好適には以下の[製造方法1]に示す方法により合成することができる。 また、本発明に係る、化合物(I-a)におけるA¹およびE上の置換基の変換は、以下 の[製造方法4-1]ないし「製造方法4-5]等に示す方法により行うことができる。
- [0106] [一般合成方法]

[製造方法1]化合物(I-a)の代表的製造方法

[0107] [{k:15]

[0108] 〔式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。〕 「製造方法1-1]アミド化

[0109] [化16]

WO 2006/016548 35 PCT/JP2005/014505

[0110] 化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、参考例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、参考例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

[工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(Iーa)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、デトラヒドロフラン、1,4ージオキサン等のエーテル類、例えば、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては、例えば、Bのp(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC(1-エチルー3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC(N,Nージンクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスポリルシアニド等が挙げられる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から30時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(1b)と化合物(1c)から化合物(1-a)を製造することもできる。

別法(1):化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(I-a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいは、例

WO 2006/016548 36 PCT/JP2005/014505

えば、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当 量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量 のN、Nージメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、例えば 、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応 温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N、Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物(1c)とを反応させることにより行われる。化合物(1c)は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から環流温度である。

別法(2):化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1-a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、例えば、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)および、例えば、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0℃から室温である。

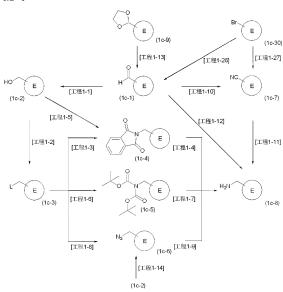
混合酸無水物と化合物(1c)を縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から50℃である。別法(3):化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(1ーa)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、例えば、1,4ージオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、例えば、Nーヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬としては、例えば、Nーヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬としては、例えば、Nーヒドロキシスクシンイミト等が挙げられる。活性エステル合成試薬としては、例えば、Nーヒドロキシスクシンイミト等が挙げられる。反応温度は0℃から室温である。反応時間は2時間から24時間である。

WO 2006/016548 37 PCT/JP2005/014505

活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から50℃であり、反応時間は10分から24時間である。なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(I-a)のΛ¹およびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]または[製造方法4-4]に記載の方法を用いて化合物(I-a)のΛ¹カよびE上の置換基を変換することができ、さらに「製造方法4-1]または「製造方法4-2]、[製造方法4-3]または「製造方法4-5]等に記載の方法を用いて化合物(I-a)のE上の置換基を変換することもできる。

[0111] 「製造方法1-2-1]化合物(1c)の製造方法

[0112] [{k17]



WO 2006/016548 38 PCT/JP2005/014505

[0113] [式中、Eは、前記定義と同意義を意味する;Lは、ハロゲン原子、メタンスルホニル基 またはpートルエンスルホニル基等の脱離基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、参考例中の製造例に記載の方法および[製造方法1-2-2]ないし[製造方法1-2-6]に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、[製造方法4-2]ないし[製造方法4-5]等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。「工程1-1]

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程1-2]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

Lがメタンスルホニル基またはpートルエンスルホニル基の場合、例えば、ジクロロメ タン等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)およびメタ ンスルホニルクロリドまたはpートルエンスルホニルクロリドとを反応させることにより化 合物(1c-3)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して2当量から6 当量用いる。メタンスルホニルクロリドまたはpートルエンスルホニルクロリドは化合物(1c-2)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間 は10分から24時間である。

Lが塩素原子の場合、化合物(1c-2)に、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。塩素化試薬は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

WO 2006/016548 39 PCT/JP2005/014505

「工程1-3]

本工程は、化合物(1c-3)とフタルイミドカリウムとを反応させて化合物(1c-4)を 得る工程である。例えば、N, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3) とフタルイミドカリウムとを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フ タルイミドカリウムは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は、 室温から160℃である。反応時間は10分から48時間である。

「工程1-4]

本工程は、化合物(1c-4)より化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノ ール等の溶媒中、化合物(1c-4)に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を 加えることにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は80℃から還流温度 であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程1-5]

本工程は、化合物(1c-2)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(1c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(1c-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20℃から80℃であり、反応時間は5分から48時間である。「工程1-6]

本工程は、化合物(1c-3)とtertープトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物(1c-5)を得る工程である。例えば、N, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-3)とtertープトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物(1c-5)を得ることができる。塩基は化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。tertープトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

「工程1-7]

WO 2006/016548 40 PCT/JP2005/014505

本工程は、化合物(1c-5)のtertープトキシカルボニル基を脱保護して化合物(1c-8)を得る工程である。無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(1c-5)に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物(1c-5)のtertープトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。「工程1-8]

本工程は、化合物(1c-3)の脱離基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る 工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)と、 例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化 合物(1c-6)を得ることができる。アジド化試薬は化合物(1c-3)に対して1当量か ら5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間であ る。

「工程1-9]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを作用させることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

「工程1-10]

本工程は、化合物(1c-1)のホルミル基をシアノ基に変換して化合物(1c-7)を 得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-1)に対して1当量か 63当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オ キシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物(1c-7)を得ること ができる。CDIはオキシム体に対して1当量か65当量用いる。反応温度は室温から 漂流温度であり、反応時間は30分から24時間である。 WO 2006/016548 41 PCT/JP2005/014505

「工程1-11]

本工程は、化合物(1c-7)のシアノ基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下、例えば、ラネーニッケルまたはパラジウムー炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、例えば、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合には、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物(1c-7)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

「工程1-12]

本工程は、化合物(1c-1)より化合物(1c-8)を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-13]

本工程は、化合物(1c-9)のアセタール基を脱保護して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-9)を有機溶媒に溶解し、例えば、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物(1c-1)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は5分から24時間である

「工程1-14]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る 工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、例えば、1、8-ジアザビシクロ WO 2006/016548 42 PCT/JP2005/014505

[5,4,0]ウンデクー7ーエン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

[工程1-26]

本工程は、化合物(1c-30)をホルミル化して化合物(1c-1)を得る工程である。 化合物(1c-30)に対して、1当量から1.5当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、ホルミル化剤を反応させ、化合物(1c-1)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。ホルミル化剤としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン等を使用することができる。ホルミル化剤は化合物(1c-30)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-80℃から室温であり、反応時間は5分から12時間である。

「工程1-27]

本工程は、化合物(1c-30)をシアノ化して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c-30)とシアン化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物(1c-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。シアン化亜鉛は化合物(1c-30)に対して1当量から2当量用いる。触媒は化合物(1c-30)に対して0.01当量から0.1当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

別法:例えば、N、Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c-30)とシアン化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物(1c-7)を得ることができる。シアン化銅は化合物(1c-30)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

[0114] [製造方法1-2-2]化合物(1c-1)である化合物(1c-11)の製造方法 [0115] [化18]

[0116] 〔式中、Qは、酸素原子または硫黄原子を意味する;Ar¹は、以下の置換基群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または以下の置換基群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する。

[置換基群i]

ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルールアミノ基、トリフルオロメチル基はよびトリフルオロメトキシ基)

化合物 (1c-10)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物 (1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

「工程1-15]

本工程は、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-1
1)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキンド等
の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、
化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-11)
を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から2
当量用いる。塩基は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は
0℃から80℃であり、反応時間は5分から1時間である。

[0117] [製造方法1-2-4]化合物(1c-7)である化合物(1c-15)の製造方法 [0118] [化19]

[0119] 〔式中、QおよびAr1は、前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(1c-14)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-17]

本工程は、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-15)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキンド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-15)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-14)に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から72時間である。

[0120] [製造方法1-2-5]化合物(1c-7)である化合物(1c-17)、化合物(1c-19)、 化合物(1c-21)、化合物(1c-23)および化合物(1c-25)の製造方法

[0121] [化20]

[工程1-18]

WO 2006/016548 46 PCT/JP2005/014505

本工程は、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とをカップリング反応させて化合物(1c-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、N,Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸センウム、リン酸カリウム等の塩基および、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1.5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0.05当量から0.3当量用いる。

「工程1-19]

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキンド等の溶媒中、例えば、カリウムte rtープトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80℃から220℃であり、反応時間は30分から48時間である。

「工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

「工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化

WO 2006/016548 47 PCT/JP2005/014505

を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

「工程1-22]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[0123] [製造方法1-2-6]化合物(1c-9)である化合物(1c-27)および化合物(1c-1)である化合物(1c-29)の製造方法

[0124] [{k21]

[0125] 〔式中、 R^{*1} 、V、QおよUHalは、前記定義と同意義を意味する;p1は、1または2の整数を意味する;Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。〕

化合物(1c-26)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-26-1) および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知 の方法で製造することもできる。

「工程1-23]

WO 2006/016548 48 PCT/JP2005/014505

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(1c-27)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-26-1)を反応させ、化合物(1c-27)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80℃から室温である。

「工程1-24]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-22-1)とを反応させて化合物(1c-28)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-22-1)を反応させ、化合物(1c-28)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化鲖(1)または臭化鲖(1)を、化合物(1c-26)に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80℃から室温である。

「工程1-25]

本工程は、化合物(1c-28)の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時に行い、化合物(1c-29)を得る工程である。化合物(1c-28)をトリメチルシリルヨージドで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物(1c-29)が得られる。トリメチルシリルヨージドは化合物(1c-28)に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨージドはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としては、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分から6時間である。

別法:化合物(1c-28)の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物(1c-29)を得ることができる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば、無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、例えば、N, Nージメチルアミノビリジン、トリエチルアミン、ビリジン等の塩基を、化合物(1c-28)に対して1当最

から過剰量添加しても良い。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、酢酸エチル、N、Nージメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は1時間から36時間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下で、例えば、エタノール、メタノール等の溶媒中、パラジウムー炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は5時間から36時間である。アセタール基の脱保護は、「工程1-13」と同様の方法で行うことができる。

[0126] [製造方法4-1]化合物(I-a)における Λ^1 上の置換基の変換-1 [0127] [化22] WO 2006/016548 50 PCT/JP2005/014505

[0128] 〔式中、 Λ^1 、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;Xは、式-C(=O)-NH $-CH_2$ ーで表される基を意味する; R^{NI} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する; R^{N2} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する; R^{N2} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する; R^{N2} は、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基または芳香族の $5\sim10$ 員へテロ環

WO 2006/016548 51 PCT/JP2005/014505

式基を意味する; \mathbf{R}^{bl} および \mathbf{R}^{bl} は、それぞれ同一または異なって、水素原子または \mathbf{C}_{1-6} アルキル基を意味するか、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成する; \mathbf{R}^{cl} 、 \mathbf{R}^{cl} 、 \mathbf{R}^{cl} 、 \mathbf{R}^{cl} ない。、 \mathbf{R}^{cl} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルキニル基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル基、 \mathbf{C}_{6-10} アリール基または5~10員へテロ環式基を意味する。」

化合物(4-1-1)、化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1 -4)、化合物(4-1-5)および化合物(4-1-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

「工程4-1]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-1)とを反応させて化合物(4-2)を得る工程である。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N、Nージメチルホルムアミド等用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50℃から200℃である。なお、例えば、N、Nージイソプロビルエチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、1、8ージアザビシクロ[5,4,0]ウンデクー7ーエン等の有機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(4-1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

「工程4-2]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、1,4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(4-1-2)は化合物(4-1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100℃から140℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

「工程4-3]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-3)を得

WO 2006/016548 52 PCT/JP2005/014505

る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。化合物(4-1-3)は化合物(4-1)に対して3当量から過剰量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程4-4]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-3)を得 る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを触媒および塩基存在下、反応 させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラ ジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)、ジクロロビス(トリフェニ ルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用 いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン 、トリーtertーブチルホスフィン等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当 量添加してもよい。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウ ム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム 、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは、例えば、窒素ガス、 アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としては、例えば、テトラヒドロフ ラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水またはこれらの混合溶 媒等を使用することができる。使用する試薬により、例えば、テトラブチルアンモニウ ムブロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物(4-1)に 対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から過 剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間で ある。

「工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得

WO 2006/016548 53 PCT/JP2005/014505

る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1、4ージオキサン、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化鋼(1)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る 工程である。例えば、テトラビドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタ ノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、リンドラー触媒、パラジウムー 硫酸パリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好まし い溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(4-4)に対して0.1当 量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して使媒量から 過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気 圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、パラジウムー炭素、ラネーニッケル、二酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時

WO 2006/016548 54 PCT/JP2005/014505

間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

「工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を選元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

[工程4-9]

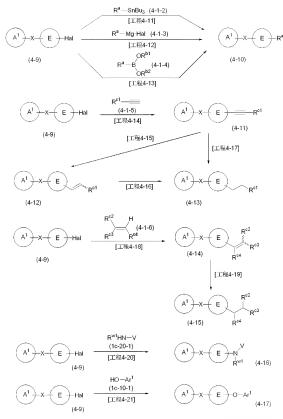
本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N、Nージイソプロピルエチルアミン、N、Nージシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1、4ージオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N、Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリーtertーブチルホスフィン、2-(ジーtertーブチルホスフィノ)ピフェニル等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。化合物(4-1)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量か60.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量か65当量用いる。反応温度は室温か6150℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程4-10]

本工程は、化合物(4-7)を還元して化合物(4-8)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-8)を製造することができる。

[0129] [製造方法4-2]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-1

[0130] [化23]



[0131] 〔式中、A¹、X、E、Hal、R¹、R¹¹、R¹²、R¹¹、Rc²、Rc³、Rc⁴、Rw¹、VおよびAr¹は、前 記定義と同意義を意味する。〕 WO 2006/016548 56 PCT/JP2005/014505

化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1-4)、化合物(4-1 -5)、化合物(4-1-6)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-10-1)は、市 販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

「工程4-11]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-10)を 得る工程である。[工程4-2]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

「工程4-12]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-10)を 得る工程である。[工程4-3]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができ る。

「工程4-13]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-10)を 得る工程である。[工程4-4]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができ る。

「干程4-14]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-11)を 得る工程である。[工程4-5]と同様の方法で化合物(4-11)を製造することができ る。

[工程4-15]

本工程は、化合物(4-11)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-12)を 得る工程である。[工程4-6]と同様の方法で化合物(4-12)を製造することができる。

「工程4-16]

本工程は、化合物(4-12)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

「工程4-17]

本工程は、化合物(4-11)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4

WO 2006/016548 57 PCT/JP2005/014505

-8]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

「工程4-18]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-14)を 得る工程である。[工程4-9]と同様の方法で化合物(4-14)を製造することができ る。

「工程4-19]

本工程は、化合物(4-14)を還元して化合物(4-15)を得る工程である。[工程4-10]と同様の方法で化合物(4-15)を製造することができる。

「工程4-20]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させて化合物(4-16)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ペンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、例えば、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等のリン配位子および、例えば、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(4-16)を得ることができる。化合物(1c-20-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(4-9)に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。「工程4-211

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(4-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ビリジン等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50

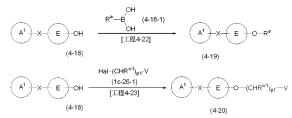
WO 2006/016548 58 PCT/JP2005/014505

℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

「工程4-20]および「工程4-21]の別法

Eがフリル基またはチエニル基の場合、例えば、ジメチルスルホキシド、Nーメチルビロリドン等の溶媒中、例えば、塩化鍋(I)等の触媒、例えば、炭酸セシウム等の塩基および2,2,6,6ーテトラメチルー3,5ーヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

- [0132] 「製造方法4-3]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-2
- [0133] [{½24]



[0134] [式中、 A^1 、X、E、 R^* 、Hal、 R^{w1} 、p1およびVは、前記定義と同意義を意味する。] 化合物(4-18-1)およびU合物(1c-26-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

「工程4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン

WO 2006/016548 59 PCT/JP2005/014505

、N, Nージイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るため、モレキュラーシープス4Aを添加してもよい。化合物(4-18-1)は化合物(4-18)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-18)に対して0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-18)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から50℃であり、反応時間は24時間から5日間である。

「工程4-23]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(4-20)を得る工程である。例えば、N、N・ジメチルホルムアミド、N・メチルビロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸センウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160℃であり、反応時間は10分から48時間である。

別法としては、光延反応を用いる手法がある。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(4-18)、化合物(1c-26-1)、トリフェニルホスフィンおよびジェチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ドリフェニルホスフィンは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である

[0135] [製造方法4-4]化合物(I-a)におけるA¹上の置換基の変換-2

[0136] [化25]

Hal—
$$A^1$$
— X — E

$$\begin{array}{c}
R^{\bullet}O & Sn(R^d)_3 \\
\underline{(4\cdot24\cdot1)} & R^{\bullet}O & A^1 & X & E
\end{array}$$
(4-21)

[0137] 〔式中、 Λ^1 、X、 $EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;<math>R^4$ および R° は、同一または異なってC、 $_{_*}$ アルキル基を意味する。〕

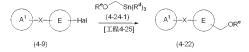
化合物(4-24-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方 法で製造することもできる。

「工程4-24]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-21)を 得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出 発原料、使用する試薬により異なるが、例えば、N-メチルピロリジノン、1、4-ジオ キサン等を用いることができる。触媒として、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)等を用いることができる。良好な 結果を得るため、リン配位子、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリーtert ープチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を添加してもよい。化合物(4 -24-1)は化合物(4-1)に対して1当量から10当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.001当量から0.2当量用いる。リン配位子は化合物(4-1)に対して0. 001当量から0.4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10 分から24時間である。

[0138] [製造方法4-5]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-3

[0139] [{k26]



[0140] 〔式中、A¹、X、E、Hal、R⁴およびR°は、前記定義と同意義を意味する。〕
化合物(4-24-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方

WO 2006/016548 61 PCT/JP2005/014505

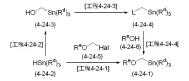
法で製造することもできる。

「工程4-25]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-22)を 得る工程である。[工程4-24]と同様の方法で化合物(4-22)を製造することができ る。

[0141] (化合物(4-24-1)の製造方法)

[0142] [化27]



[0143] 「式中、L、R^d、R°およびHalは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-24-2)、化合物(4-24-5)および化合物(4-24-6)は、市販品 をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

「工程4-24-1]

本工程は、化合物(4-24-2)と化合物(4-24-5)とを反応させ、化合物(4-2 4-1)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジ イソプロピルアミド等の強塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、つ いで化合物(4-24-5)とを反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることがで きる。化合物(4-24-5)としては、例えば、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチ ルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して 1当量から2当量用いる。化合物(4-24-5)は化合物(4-24-2)に対して1当量 から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から2 4時間である。

[工程4-24-2]

本工程は、化合物(4-24-2)とホルムアルデヒド等価体と反応させ、化合物(4-24-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウム WO 2006/016548 62 PCT/JP2005/014505

ジイソプロピルアミド等の塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物(4-24-3)を得ることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。ホルムアルデヒド等価体は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[工程4-24-3]

本工程は、化合物(4-24-3)の水酸基を脱離基に変換して化合物(4-24-4)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはpートルエンスルホニルオキシ基等の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(4-24-3)およびメタンスルホニルクロリド、pートルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。有機塩基は化合物(4-24-3)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが臭素原子またはヨウ素原子の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(4-24-3)に、例えば、四臭化炭素、Nープロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。「工程4-24-4

本工程は、化合物(4-24-4)と化合物(4-24-6)とを反応させて化合物(4-2 4-1)を得る工程である。例えば、N, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば 、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物(4-24-4)の水素原子を引き抜き、化 合物(4-24-6)と反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化 合物(4-24-6)は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。塩基は 化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から環流温 度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0144] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法 により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤 、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、 パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる 賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳 化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することが でき、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化さ れる。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に 許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味 矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル 剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植 物油:例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素:例えば、ミリ スチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油:例えば、セトス テアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール:シリコン樹脂:シリコ ン油:例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリ セリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエ チレン硬化ひす」油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の 界面活性剤:例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニル ポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶 性高分子:例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール:例えば、グリ セリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコ ール:例えば、グルコース、ショ糖等の糖:例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマ グネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤として は、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶 セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポ リビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼ ラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロー

ス、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマ ー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロ ース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチ ン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリ ン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤 としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例え ば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの 錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支 えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る 化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、 必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を 製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化 にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用さ れる各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例え ば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリ コン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子 類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整 剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、 本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘 導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ 酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添 加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

- [0145] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カブセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。
- [0146] 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の

種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-1000mg、好ましくは10-2000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg-10000mgであり、好ましくは1mg-2000mgである。

[0147] 本発明に係る化合物が抗マラリア活性を有することは、WO 2004/048567に記載の 通り、熱帯熱マラリア原虫Plasmodium falciparum (P. falciparum)のGWT1 (PfGWT1) 蛋白質をコードするマラリア原虫遺伝子と比較して、AT含率を低下させた縮重変異D NAを挿入した発現ベクターを、GWT1遺伝子欠失真菌に導入し、被検化合物を作用 させることによって検定する。以下、具体的に説明する。

マラリア原虫のGWT1蛋白質をコードするマラリア原虫遺伝子と比較してAT含率が低下した縮重変異DNA配列を、WO 2004/048567に記載の通り、GWT1蛋白質のアミノ酸配列を元に逆翻訳し、各アミノ酸の取り得るコドン配列をリストアップして、その中からAT含率が低く、発現させる宿主において使用頻度の高いコドンを選択することにより設計する。好ましくは、WO 2004/048567の配列番号5に記載の配列(optimiz ed PfGWT1(opfGWT1))である。

設計した縮重変異DNAは、当業者に周知の方法で合成することができる。本発明 の縮重変異DNAは、例えば、設計した塩基配列を基に、市販のDNA合成機を使用し て合成する。

GWT1遺伝子欠失真菌は、例えば相同組換えの技術を使って、GWT1遺伝子に無関係なDNA、例えば、選択マーカー等を挿入することにより、真菌由来のGWT1遺伝子を欠失させて製造できる。具体的には、Schizosaccharomyces pombe(S. pombe)のhis5遺伝子またはカナマイシン耐性遺伝子(Longtine et al, Yeast, 14: 953-961, 1998)をGWT1遺伝子に相同の塩基配列(50塩基以上70塩基以下)を含むプライマーで増幅した選択マーカーカセットを酵母に導入することで製造できる。なお、真菌のGWT1遺伝子はWO 02/04626に記載されている。

上記縮重変異DNAが導入されたGWT1遺伝子欠失真菌は、該縮重変異DNAが挿

入された発現ベクターを該真菌に導入することで作製できる。ベクターとしては、S. ce revisiaeではpRS316およびYEp351など、S. pombeではpcLやpALSKなどを用いること ができる。

本発明に係る化合物の、PfGWT1蛋白質に対する抑制活性は、上記真菌を培養し、被検化合物を添加して上記真菌の増殖を測定することにより検定する。具体的には、通常の培養条件下、すなわち、YPD培地(Yeast extract-polypeptone-dextrose 培地)等の液体培地中または寒天培地上に真菌を接種し25℃から37℃で4時間から72時間程度培養し、縮重変異DNAが導入されたGWT1欠失真菌の増殖を測定する。また、増殖は、真菌の培養液の濁度、寒天培地上に形成されたコロニー数またはスポットの大きさや濃さを指標に測定できる。真菌の増殖を阻害する化合物が、PfGWT1蛋白質に対する抑制活性を有するものと判断される。

本発明に係る化合物の、マラリア原虫を用いたマラリア原虫の増殖に対する効果は、Brobey R. K. B., Sano G., Itoh F., Aso K., Kimura M., Mitamura T. and Horii T. Recombinant Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase-based invitro screen for antifolate antimalarials. Mol. Biochem. Parasitol. 81: 225-237, 1996に記載の方法により、行うことができる。

実施例

[0148] <u>実施例1. opfGWT1発現酵母を用いた抗マラリア剤の活性測定</u>

マラリア原虫GWT1遺伝子を発現するopfGWT1発現酵母を用いて、抗マラリア活性 を持つ化合物をスクリーニングした。opfGWT1発現酵母は、WO 2004/048567のExa mple 1~Example 3に記載の方法に従って作製した。

被検化合物を、最終の最高濃度が 25μ g/mlとなるようSD培地 (Sabouraud-dextrose 培地) にて2倍系列希釈し96穴プレートに 50μ l/wellとなるよう分注した。ここにopfGW T1発現酵母のovernight培養液を1000分の一希釈したものを 50μ l/well添加し、30℃にて2日間保温した後、660nmの濁度を測定した。

被検化合物が酵母細胞の増殖を抑制し、濁度(660nm)が0.1以下になった最小の 被検化合物濃度を最小増殖阻止濃度(MIC: Minimum inhibitory concentration)として算出し、表1に示した。

[0149] [表1]

参考例	MIC(μg/ml)
20 75 109	opfGWT1発現酵母
A-4	6. 25
A-73	6. 25
A-182	6. 25
A-188	6. 25
A-66	12. 5
A-72	12. 5
A-98	12. 5
A-67	12. 5
A-68	12. 5
A-64	12. 5
A-168	12. 5
A-173	12. 5
E-65	25. 0
A-123	25. 0
A-69	25. 0
A-6	25. 0
A-54	25. 0
A-105	25. 0
A-177	25. 0

[0150] 表1に示す化合物は、いずれもopfGWT1発現酵母に対して25 μ g/ml以下のMICを与えた。

以上の結果から、これらopfGWT1発現酵母の増殖を抑制する化合物は、熱帯熱マラリア原虫GWT1を阻害していることが示唆された。WO 2004/048567のExample 4に示される通り、opfGWT1発現酵母の増殖を抑制し熱帯熱マラリア原虫GWT1を阻害すると考えられる化合物が、熱帯熱マラリア原虫の赤血球培養系にて抗マラリア活性を示したことから、同様にopfGWT1発現酵母の増殖を抑制する化合物についても、抗マラリア活性を有すると考えられた。

[参考例]

- [0151] 本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および参考例に記載した方法により 製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物 は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。
- 2. 6-ジクロローニコチニックアシッド(0. 38g, 2mmol)およびヨウ化銅(I)(720m

[0152] 製造例A-1.2-アミノ-6-クロローニコチニックアシッド

g, 3. 8mmol)を-78℃で封管中の液体アンモニア(約20mL)に加え、25時間加温 (油浴の温度は115℃)した。油浴の温度を125℃に上げ、さ6に14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0. 25g, 1. 45mmol, 72%)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 6.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0153] 製造例A-2、2-アミノーニコチニックアシッド メチルエステル

2-アミノーニコチニックアシッド(10.0g, 72.4mmol)をメタノール(200mL)および硫酸(10mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下35時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(5.26g, 34.6mmol, 48%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, ddd, J=1.1, 4.8, 7.7H z), 8.13 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

製造例A-2に記載の2-アミノ-ニコチニックアシッド メチルエステル(1.00g, 6 . 57mmol)を0℃で硝酸(0.7mL)および硫酸(2.6mL)の混合溶液に溶解し、0℃で40分、室温で19時間攪拌した後、さらに70℃で4時間攪拌した。反応溶液に飽

[0154] 製造例A-3.2-アミノ-5-ニトローニコチニックアシッド メチルエステル

和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(459mg

, 2. 33mmol, 35%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₁) & (ppm): 3.86 (3H, s), 8.14 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 8.68 (1H, d, j=2.7Hz), 9.04 (1H, d, j=2.9Hz).

[0155] <u>製造例A - 4. 2 - アミノ - 6 - クロロニコチニックアシッド</u>
2, 6 - ジクロロニコチニックアシッド(40g (純度90%), 0. 19mol)、アセトアミド(80

- g, 1.4mol)、炭酸カリウム(78g, 0.56mol)、塩化銅(I)(0.93g, 9.4mmol)およびキシレン(80mL)の混合物にトリス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン(3.0 mL, 9.4mmol)を加え、145℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅(I)(0.46g, 4.6mmol)を加え、145℃で終夜攪拌した。反応液を105℃に冷却した後、水(100mL)を加え、同温で1時間攪拌し、室温まで放冷した。5N塩酸(150mL)を加え、クエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてる過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、酢酸エチルーヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物(1.4g, 8.3mmol, 4.5%)を白色結晶として得た。
- ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm) : 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.53 (2H, brs), 8

 .01 (1H, d, J=8.1Hz).
- [0156] 製造例A-5,2-アミノー6-(2-ヒドロキシーエトキシ)ーニコチニックアシッド エチレングリコール(0,50mL)に水素化ナトリウム(70mg,1.7mmol,60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(1)および2-アミノー6-クロローニコチニックアシッド(30m g,0.17mmol)を加え、110℃で3時間攪拌後、さらに80℃で終夜攪拌した。放冷 後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層を クエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無 水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(14mg)を 得た。
- [0157] 製造例A-6.2-アミノ-6-エトキシーニコチニックアシッド
 エタノール(0.50mL)および2-アミノ-6-クロローニコチニックアシッド (30mg, 0.17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(35mg)を得た。
- [0158] 製造例A-7.2-アミノー6ーインプロポキシーニコチニックアシッド イソプロパノール(0.50mL) および2-アミノー6ークロローニコチニックアシッド (3 0mg, 0.17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(60mg)を得た。
- [0159] 製造例A-8. 2-アミノー6-クロローニコチン酸 メチル エステル メタノール(50mL)に氷冷下で濃硫酸(25mL)と製造例A-1(またはA-4)に記

載の2−アミノ−6−クロローニコチン酸 (4.3g, 25mmol)を加え、70℃で5時間攪拌した。 放冷後、炭酸水素ナトリウム(90g) 水溶液を加えて中和した。 生成した固体をろ過し標記化合物(3.2g, 17mmol, 68%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.88(3H, s), 6.62(1H, d, J=8.2Hz), 8.05(1H, d, J=8.1Hz).

[0160] 製造例A-9. トリブチルーメトキシメチルースズ

ジイソプロピルアミン(9.4mL,67mmol)、テトラヒドロフラン(150mL)の混合物に -78℃でnープチルリチウム(2.4M nーへキサン溶液、25mL、61mmol)を滴下 し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリプチルスズ(16mL、61mmol)を滴下 後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を-78℃とし、クロロメチル メチル エーテル(4.6mL、61mmol)を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減 圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル =30/1)にて精製し、標記化合物(18g,0.52mmol,86%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.88-0.93(15H, m), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1 .55(6H, m), 3.30(3H, s), 3.71(2H, t, l=6.8Hz).

[0161] 製造例A-10. 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル

製造例A-8に記載の2-アミノー6-クロローニコチン酸 メチル エステル(1.4g, 7.6mmol)、製造例A-9に記載のトリプチルーメトキシメチルースズ(3.1g, 9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(440mg, 0.38mmol)、Nーメチルピロリジノン(20mL)の混合物を130℃で3.5時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、標記化合物(0.93g, 4.7mmol, 63%)を淡褐色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.47(3H, s) , 3.88(3H, s) , 4.41(2H, s) , 6.74(1H, d, J=7.9Hz) , 8.14(1H, d, J=7.9Hz).

WO 2006/016548 71 PCT/JP2005/014505

[0162] 製造例A-11. 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸

製造例A - 10に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルーニコチン酸 メチル エステル(2.9g, 15mmol)、テトラピドロフラン(30mL)、メタノール(7.5mL)、水(7.5mL)の混合物に、水酸化リチウム1水和物(1.2g, 29mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸(1.7mL, 29mmol)を加え、減圧下溶媒溜去した。シリカゲルを用いてろ過(メタノール/酢酸エチル=1/3)し、減圧下溶媒溜去後、残渣を水で洗浄し、標記化合物(2.1g, 12mmol, 80%)を淡黄色固体として得た。

 ^1H-NMR Spectrum (DMSO-d $_6$) & (ppm): 3.32(3H, s) , 4.29(2H, s) , 6.61(1H, d, J=7.9Hz) , 7.16(2H, br s) , 8.02(1H, d, J=7.9Hz).

[0163] 製造例A-12、2-(2-シアノエチル)-3、3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル

(1-エトキシホルムイミドイル)1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩(50 g, 0. 26mol)をアンモニアーエタノール溶液(300mL;室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した)に懸濁し、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸ーメタノール(130mL;塩酸含有量7.5%)を加え、減圧濃縮することにより3,3-ジアミノーアクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(40g,0.24mol,92%)を固体として得た。

得られた3, 3ージアミノーアクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(2. 2g, 13. 2mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に懸濁し、トリエチルアミン(2mL, 14. 3mmol) およびアクリロニトリル(1. 2mL, 19. 3mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0. 6g, 3. 3mmol, 25%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2 .50-2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

[0164] 製造例A - 13. 2, 6 - ジアミノ - 4, 5 - ジヒドロニコチニックアシッド エチルエステ 止

製造例A-12に記載の2-(2-シアノエチル)3,3-ジアミノプロペノイックアシッ

ド エチルエステル(0.55g, 3mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を水素化ナトリウム(208mg, 5.2mmol, 60% in oil)のテトラヒドロフラン(7mL)懸濁液に滴下し、加熱還流下、19時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物の料精製物(0.188g, 1mmol, 34%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28-2.34 (2H, m), 2 .46-2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz).

[0165] 製造例A-14.2.6-ジアミノーニコチニックアシッド エチルエステル

製造例A-13に記載の2,6ージアミノー4,5ージヒドロニコチニックアシッド エチルエステル(4.5g,24.6mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に2,3ージクロロ-5,6ージシアノー1,4ーペングキノン(5.6g,24.7mmol)を加え、室温で40分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物(3.1g,17.1mmol,69.5%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4Hz).

[0166] 製造例A-15, 2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド

製造例A-14に記載の2,6-ジアミノーニコチニックアシッド エチルエステル(2g,11mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、加熱湿流下、2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物(1.72g,11mmol,定量的)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_g) & (ppm): 5.70 (1H, d, J=8.4Hz), 6.31 (2H, brs), 6 .58—7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.4Hz).

[0167] 製造例A-16.2ーアミノー6ービニルーニコチニックアシッド メチルエステル 2ーアミノー6ークロローニコチニックアシッド メチルエステル(2.95g, 15.8mmol)、 にエルトリーnーブチルチン(5.01g, 15.8mmol)、テトラキス(トリフェニルホス フィン)パラジウム(0) (1.83g, 1.58mmol)をキシレン(15mL)に懸濁させ、130 WO 2006/016548 73 PCT/JP2005/014505

℃で1時間加温した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、その混合物をセライトを用いてろ過した後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1.87g, 10.5mmol, 66%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 5.54 (1H, dd, J=1.6, 10.4 Hz), 6.24 (1H, dd, J=1.6, 17.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J=10.4, 17.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, brs), 8.04 (1H, d, I=8.0 Hz).

- [0168] 製造例A-17.2-アミノー6-(2-シアノーエチル)-ニコチニックアシッド メチル エステル
 - 2-アミノー6-ビニルーニコチニックアシッド メチルエステル(760mg, 4.26mm ol)のテトラヒドロフラン(76mL)溶液に、食塩-水浴冷却下、内温-5℃以下でジエチルアルミニウムシアニドのトルエン溶液(12.8mL, 12.8mmol)を滴下し、その後徐々に室温に戻し終夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(180mg, 0.878mmol, 21%)を黄色油状物として得た。
 - 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz) 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz).
- [0169] 製造例A-18.2-アミノー6-(2-シアノ-エチル) ニコチニック アシッド
 2N-水酸化ナトリウム溶液(5mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に2-アミノー6
 (2-シアノーエチル) ニコチニックアシッド メチルエステル (90mg, 0. 439m
 mol)を加え、室温で18時間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物(68mg, 0. 355mmol, 81%)を黄褐色固体として得た。
 ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀)δ(ppm): 2.86 (4H, bs), 6.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7
 .18 (2H, bs), 7.98 (1H, d, J=8.0Hz).
- [0170] 製造例A 19.2-アミノー6-(2-エトキシービニル) ニコチニックアシッド メチ ルエステル

エチルエチニルエーテル(3. 6g, 25. 7mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下カテコールボラン(3. 08g, 25. 7mmol)を加えた。すぐに冷浴を取り除き、その反応混合液を室温まで戻し、ついで加熱環流下において1. 5時間攪拌した。その反応混合液を室温まで戻し、その混合液に2ーアミノー6ークロローニコチニックアシッド メチルエステル(1. 6g, 8. 57mmol)、水酸化ナトリウム粉末(1. 13g, 28. 3mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0. 99g, 0. 857mmol) そしてジオキサン(20mL)を加え、加熱環流下において2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1. 30g, 5. 85mmol, 68%)を褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₂) δ (ppm): 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3. 95 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.75 (1H, d, J=12.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (2H, br s), 7.63 (1H, d, J=12.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0171] 製造例A - 20. 2-アミノー6-(2-ヒドロキシーエチル) - ニコチニックアシッド メ チルエステル

2-アミノー6-(2-エトキシービニル) -ニコチニックアシッド メチルエステル(1.07g, 4.81mmol)を5N-塩酸(25mL)、エタノール(20mL)そしてテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、加熱還流下において3時間攪拌した。その反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、その反応混合物にソジウムボロハイドライド(1g, 26.5mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。その反応混合被に酢酸エチルを加え、セライトを用いたろ過を行った。そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(350mg, 1.92mmol, 40%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.71 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, t, J=6.8 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0172] 製造例A - 21. 2 - アミノー6 - (2 - フルオローエチル) - ニコチニックアシッド メチ ルエステル (ビス(2ーメトキシエチル)アミノ)スルファー トリフルオライド(2.39g, 10.8mmol)のジクロロメタン溶液(30mL)をドライアイスーメタノール浴で冷却し、2ーアミノー6ー(2ーヒドロキシーエチル)ーニコチニックアシッド メチルエステル(50mg, 0.255mmol)を滴下した。滴下後すぐに冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応溶液に、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(4mg, 0.020mmol, 7.9%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 2.97 (2H, td, J=6.0, 26.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.77 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16 (2H, bs), 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0173] 製造例A-22.2-アミノ-6-(2-フルオロ-エチル)-ニコチニックアシッド

2-アミノー6-(2-フルオローエチル) - ニコチニックアシッド メチルエステル(7 7mg, 0. 387mmol)を2N-水酸化ナトリウム水溶液(5mL)とメタノール(5mL)に溶解し室温で20分間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去して標記化合物(64mg, 0. 348mmol, 90%/純度65%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{\theta}$) δ (ppm) : 2.97 (2H, td, J=6.0, 26.0 Hz), 4.77 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0174] 製造例A-23. トリブチル-エトキシメチル-スズ

製造例 Λ -9と同様の方法で、クロロメチル エチル エーテル(1. 1mL, 12mmol)から標記化合物(2. 8g, 8. 0mmol, 67%)を無色油状物として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm): 0.87-0.92(15H, m), 1.16(3H, t, J=7.0Hz), 1.2 6-1.35(6H, m), 1.43-1.55(6H, m), 3.36(2H, q, J=7.0Hz), 3.74(2H, t, J=6.5Hz).

[0175] <u>製造例A - 24. 2 - アミノー 6 - エトキシメチル - ニコチニック アシッド メチル エス</u> テル

製造例A-10と同様の方法で、製造例A-23に記載のトリプチルーエトキシメチル -スズ (2.0g, 6.3mmol)と製造例A-8に記載の2-アミノー6-クロローニコチニ ック アシッド メチル エステル(0.80g, 4.3mmol)から標記化合物(0.35g, 1. 7mmol, 39%)を淡黄色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 3.61(2H, q, J=7.0Hz), 3.88(3H, s), 4.45(2H, s), 6.41(2H, br s), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 8.13(1H, d, J=8.1Hz).

[0176] 製造例A-25.2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチニック アシッド

製造例A-11と同様の方法で、製造例A-24に記載の2-アミノー6-エトキシメ チルーニコチニック アシッド メチル エステル (330mg, 1.6mmol)から標記化合 物(180mg, 0.92mmol, 57%)を淡黄色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 3.51(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, s), 6.64(1H, d, J=7.9Hz), 8.02(1H, d, J=7.9Hz).

「0177」 製造例A-26、トリブチルーイソプロポキシメチルースズ

イソプロパノール(2mL)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム(66%, 58mg, 1. 6mmol)を加えた後、室温で20分間攪拌した。反応液に氷冷下、文献(Synthetic Communications, Vol. 24, No. 8, pp. 1117-1120)に準じて合成されるトリプチルーヨードメチルースズ(230mg, 0. 53mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下後、N, Nージメチルホルムアミド(0. 5mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(20mL)とジエチルエーテル(50mL)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(63mg, 0. 17mmol, 32%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.87-0.91(15H, m), 1.11(6H, d, J=6.0Hz), 1.2 6-1.35(6H, m), 1.47-1.53(6H, m), 3.28-3.31(1H, m), 3.69(2H, t, J=7.6Hz).

[0178] 製造例A-27. ブトキシメチルートリブチルースズ

製造例A-26と同様の方法で、トリプチルーヨードメチルースズ(250mg, 0.58m mol)から標記化合物(220mg, 0.58mmol, 99%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.87-0.93(18H, m), 1.26-1.38(8H, m), 1.47-1.55(8H, m), 3.30(2H, t, J=6.5Hz), 3.73 (2H, t, J=6.5Hz).

[0179] 製造例A - 28. トリプチループロポキシメチルースズ 製造例A - 26と同様の方法で、トリプチルーヨードメチルースズ(280mg、0. 65m WO 2006/016548 77 PCT/JP2005/014505

mol)から標記化合物(230mg, 0.63mmol, 97%)を無色油状物として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.87-0.91(18H, m), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1 .58(8H, m), 3.27(2H, t, J=6.5Hz), 3.73 (2H, t, J=6.5Hz).

[0180] <u>製造例A+-1、ソジウム 4-((((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メ</u> チル)-フェノレート

4ードロキシベンズアルデヒド(10g, 81. 9mmol)のメタノール(45mL)溶液に、 ラネーニッケル(3g)および7Nアンモニア水溶液(45mL)を加え、水素雰囲気下(1 気圧)、室温で21時間撹拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4ーアミノメチルーフェノール(10g、定量的)を薄緑色周体として得た。

次に、2-アミノニコチニックアシッド(3.0g, 21.7mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液を氷水で冷却し、1-ヒドロキシベングトリアゾール(3.51g, 26 mmol)、(3-ジメチルアミノプロビル)ーエチルーカルボジイミド(4.04g, 26mmol) および得られた4-アミノメチルーフェノール(3.0g, 21.7mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を加え、その温度で18時間撹拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残液を酢酸エチルに溶解し、NHシリカゲルを用いて濾過を行い、ろ液を濃縮した。残液を水クノール(90mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(17.8mL, 17.8mmol)を加え、室温で1時間半撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物(5.66g)を淡黄色固体として得た。

[0181] 製造例A + -2. (6-アミノ-5-((5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン-2-イル) - カルバミックアシッド tert -プチルエステル

6-アミノーニコチニックアシッド(270mg, 2. 0mmol)およびCー(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(400mg, 1. 8mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液にベングトリアゾールー1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(870mg, 2. 0mmol)およびトリエチルアミン(0. 50mL, 3. 6mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を

減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢 酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、6ーアミノーNー(5ー(3ーフルオローフェ ノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルニコチナミド(270mg, 0. 79mmol, 43. 9 %)を得た。

得られた6ーアミノーNー(5ー(3ーフルオローフェノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルニコチナミド(270mg, 0. 79mmol)にジーtertープチルジカルボネート(2 10mg, 0. 94mmol)およびtertープチルアルコール(15mL)を加え、室温で16. 5 時間攪拌した。反応裕液にNHシリカゲルを加え裕媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで1:1)で精製し、標記化合物(250mg, 0. 54mmol, 68. 3%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—_δ) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.5 5-6.59 (1H, m), 6.78—6.82 (1H, m), 6.88—7.00 (4H, m), 7.36—7.44 (1H, m), 7.8 5 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, s), 9.14 (1H, τ, J=5.6Hz), 10.1 (1H, s).

[0182] <u>製造例A+-3.(6-アミノ-5-((5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-</u> 2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-メチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

製造例A+-2に記載の(6-アミノ-5-((5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)ーピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tertープチルエステル(125mg, 0. 27mmol)とヨウ化メチル(43mg, 0. 29mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(12mg, 0. 29mmol, 60% in oil)を米冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0. 19mmol, 70, 5%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.36 (-7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=3.6Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=3.6Hz), 8.80 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=3.6Hz), 8.14 (1H, dd,

2.0Hz), 9.22 (1H, t, J=5.6Hz).

[0183] 製造例A+-4. (6-アミノ-5-((5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル) -カルバモイル)ーピリジン-2-イル) - カルバモイルメチルーカルバミックアシッド t ert - プチルエステル

6-アミノニコチニックアシッド(340mg, 2. 4mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジルーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(450mg, 2. 2mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンソトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 1g, 2. 4mmol)およびトリエチルアミン(0. 62mL, 4. 4mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノーNー(5-ベンジルーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド(210mg, 0. 65mmol, 29, 5%)を得た。

次に、製造例A+-2と同様の手法により、得られた6-アミノ-N-(5-ベンジル -チオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)から(5-((5 -ベンジルーチオフェン-2-イルメチル) -カルパモイル) -ピリジン-2-イル) -カルバミックアシッド tertープチルエステル(120mg, 0.28mmol, 43.0%)を無 色油状物として得た。

この油状物(60mg, 0. 14mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液に水 素化ナトリウム(6. 8mg, 0. 14mmol, 60% in oil)およびプロムアセトアミド(23m g, 0. 16mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え て分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ サン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=20:1)で 精製し、標記化合物(23mg, 0. 047mmol, 33. 5%)を無色油状物として得た。 「HーNMR Spectrum (DMSO-d) & (ppm): 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49-4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.16-7.30 (5H , m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.68-8.73 (1H, m), 9.13 (1H, t, J=5.6Hz).

[0184] 製造例A+-5.6-クロロ-N-(1-(3-フルオローベンジル)-1-H-ピロー ル-3-イルメチル)ーニコチナミド

6-クロローニコチニックアシッド(100mg,0. 58mmol)、トリエチルアミン(0. 194 mL, 1. 39mmol) およびベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(308mg, 0. 696mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例59に記載のCー(1ー(3ーフルオローベンジル)ー1Hーピロールー3ーイル)ーメチルアミン(142mg, 0. 695mmol)を加え、室温で15時間10分費件した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(0. 14g, 0. 39mmol, 67%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.42 (2H, d, J=4.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.99-6 .09 (1H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.64-6.6 8 (2H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.91-6.94(1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0185] 製造例A+-6、2-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-アミノニコチニックアシッド(3245mg, 23.49mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(200mL)溶液に、製造例24に記載のCー(5-フェノキシーチオフェンー2ーイル)メチルアミン(5305mg, 25.84mmol)、ベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミン)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(12.49g, 28.19mmol)およびトリエチルアミン(7.86mL, 56.38mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2ーアミノーNー(5-フェノキシーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド(4999mg, 15.36mmol, 65%)を粗生成物として得た。

得られた2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナ

ミド(602mg, 1.85mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5,5ージメチルヒダントイン(260mg, 2.04mmol)、37%ギ酸水溶液(3.00mL, 23.6mmol)を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(430mg, 1.12mmol, 61%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm) :1.03 (3H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.48 (2H, d, J=5.6Hz), 4.90 (2H, d, J=7.2Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.68 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=7.2Hz), 9. 16-9.20 (1H, m).

2-クロロニコチニックアシッド(1182mg, 7,50mmol)のN,N-ジメチルホルム

[0186] <u>製造例A+-7、2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル</u>)ーニ コチナミド

アミド (3mL) 溶液に、製造例24に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)メチルアミン (1693mg, 8. 25mmol)、ベンプトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3987mg, 9. 0mmol) およびトリエチルアミン(2. 5mL, 18. 0mmol)を加え、60℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1181mg, 3. 43mmol, 46%)を得た。

「HーNMR Spectrum (DMSO-d。) δ (ppm): 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.2Hz).

[0187] 製造例A+-8. N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-(エトキシメチルーアミ ノ)-ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド (130mg, 0.941mmol)および製造例1に記載の4 - ベンジルオキシーベンジルアミン (201mg, 0.941mmol)のN, Nージメチルホ ルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホ ニウム ヘキサフルオロホスフェート(624mg, 1. 41mmol)およびトリエチルアミン(3 94μl, 2. 82mmol)を加え、80℃で40分機件した。反応溶液に水と酢酸エチルを 加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを 加え、白色の不溶物をろ取し、6ーアミノーNー(4ーベンジルオキシーベンジル)ー ニコチナミド(202mg, 0. 606mmol, 64%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-ニコチナミド(200mg, 0.556mmol)のエタノール(10mL)溶液に5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(85mg, 0.66mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(1mL)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(95mg, 0.243mmol,40%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22—7.35 (4H, m), 7.27—7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=2.4Hz).

[0188] <u>製造例A+-9.2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル</u> メチル) -ニコチナミド

製造例A - 3に記載の2-アミノ-5-ニトローニコチニックアシッド メチルエステル (48. 4mg, 0. 245mmol)、水酸化リチウム 一水和物(10. 3mg, 0. 245mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0. 1mL)および水(0. 1mL)の混合溶媒に溶解し、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2-アミノ-5-ニトローニコチニックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた2ーアミノー5ーニトローニコチニックアシッドのリチウム塩、C-(5 ーフェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(60mg, 0. 29mmol)、ベンゾト リアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェ ート(162mg, 0. 367mmol)およびトリエチルアミン(103 µ 1, 0. 735mmol)をN. Nージメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.24mmol, 96%)を淡黄色固体として得た。 1 HーNMR Spectrum (DMSO $-d_{\rm e}$) 1 0 (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.5Hz), 6.50 (1H, d, J=3.7Hz), 6.80 (1H, d, J=3.1Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37 (2H, t, J=7.5Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2Hz), 8.96 (1H, d, J=1.7Hz), 9.51 (1H, t, J=5.5Hz).

[0189] <u>製造例A+-10, 2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチ</u> ル) -ニコチナミド

製造例A+-9に記載の2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(74mg, 0. 20mmol)、鉄粉(56mg, 1. 0mmol) および塩化アンモニウム(21mg, 0. 40mmol)をエタノール(2mL)および水(0. 5 mL)の混合溶媒に懸濁し、60℃で3時間攪拌した後、90℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(54. 4mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。MS m/e (ESI) 341.26(MH)

[0190] <u>製造例A+-11.2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イ</u> ルメチル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノー6-クロローニコチニックアシッド(400mg、2.3 1mmol)をN、Nージメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.78m L、5.6mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.23g、2.8mmol)および製造例35に記載のCー(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(572mg、2.8mmol)を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩木に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg、1.05mmol、46%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.4 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

[0191] 製造例A+-12.2-アミノー6-(2-アミノーエチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノー6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン -2-イルメチル)ーニコチナミド(150mg, 0. 417mmol)、エタンー1, 2-ジアミン (418μl, 6. 25mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN, N-ジイソプロピル エチルアミン(1mL)の混合溶液に溶解し、120℃で15時間攪拌した。反応液を室 温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に テトラヒドロフランおよびNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合 物(95mg, 0. 25mmol, 59%)を自色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_e$) δ (ppm) : 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16-3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.7Hz), 5.70 (1H, d, J=8.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.8Hz), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=3.8Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.38 (1H, t, J=5.7Hz).

[0192] <u>製造例A+-13.2-アミノ-6-(2-(4-ニトローフェニルアミノ)-エチルアミノ)</u> -N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 Λ + -12に記載の2-アミノ-6-(2-アミノ-エチルアミノ) - N-(5-フェノキシーチオフェン-2- Λ レメチル) - ニュチナミド (25mg, 65 μ mol)、4-7ル オロニトロベンゼン(7. 6 μ l, 71 μ mol) およびN, N-ジイソプロビルエチルアミン(22. 7 μ l, 130 μ mol)をジメチルスルホキシド(0. 5mL) に溶解し、室温で3. 5時間 機神した後、70°Cで15. 5時間機神した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(23m

g)をトリフルオロ酢酸塩として得た。 MS m/e (ESI) 505.37(MH[†])

[0193] 製造例A+-14.2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシーチオ フェン-2-イルメテル) -ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン2-イルメチル)ーニコチナミド(170mg, 0. 46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(54mg, 0. 046mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(0. 47mL, 1. 4mmol)を加え、130℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(150mg, 0. 38mmol, 82%)を装黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) 8 (ppm): 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, d, J=1.8Hz), 4.65 (2H, d, J=5.3Hz), 5.37 (1H, d, J=1.8Hz), 6.30-6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=3.7Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1Hz).

[0194] <u>製造例Λ+−15.2−アミノ−N−(5−フェノキシーチオフェン−2−イルメチル)−</u> 6−トリプチルスタニルーニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノー6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン2-イルメチル)ーニコチナミド(1. 1g, 3. 0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (170mg, 0. 15mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、ビス(トリnーブチルチン) (9. 1mL, 18mmol)を加え、135℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製後、得られた粗精製物を0℃に冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物(600mg, 0. 98mmol, 33%)を、無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.86-0.90 (9H, m), 1.05-1.09 (6H, m), 1.2 7-1.36 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d, J=5.5Hz), 6.26-6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d, J=3.8Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 7.08-7.12 (3H, m), 7.31-7.36 (3H

, m).

[0195] <u>製造例A+-16.2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イ</u> ルメチル) -ニコチナミド

製造例A+-5と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド、製造例24に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)メチルアミンから得た2-アミノーN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(250mg, 0. 768mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(190mg, 0. 845mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(45mg, 0. 10mmol, 13%)を淡黄色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d_δ) δ (ppm): 4.45 (2H, d, J=5.7Hz), 6.49 (1H, d, J=3.7Hz), 6.77 (1H, d, J=3.8Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t, J=7.3Hz), 8.15 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=1.8Hz), 9.13 (1H, d, J=5.7Hz).

[0196] 製造例A+-17.2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例130に記載の3-アミノメチルフェノール(0.60g, 4.9mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(0.67g, 4.9mmol)から標記化合物(0.63g, 2.6mmol, 53%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) 8 (ppm): 4.34 (2H, d, J=5.9Hz), 6.56-6.61 (2H, m), 6.69-6.71 (2H, m), 7.06-7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s).

[0197] 製造例A+-18.2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-クロロー ニコチナミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシーベン ジルアミン(0.90g, 4.2mmol)および製造例A-1(またはA-4)に記載の2-ア ミノー6-クロローニコチニックアシッド(1.5g, 8.4mmol)から標記化合物(0.43g , 1, 2mmol, 28%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d $_6$) δ (ppm) : 4.33 (2H, d, J=5.7Hz), 5.06 (2H, s), 6.6 (1 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.5Hz), 7.49 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.92-8.95 (1H, m).

[0198] 製造例A+-19.5-ブロモーチオフェン-2-カルバルデヒド オキシム

2-プロモー5-ホルミルチオフェン (2.5mL, 21mmol)、ピリジン(25mL)の混合物に氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.2g, 32mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した後、水(50mL)、酢酸エチル(50mL)そして1N塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘプタン一酢酸エチル(30:1)にて洗い標記化合物(4.3g, 21mmol, 98%)を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm): 7.07(1H, d, J=4.0Hz), 7.11(1H, d, J=4.0Hz), 7.62(1H, s), 8.35(1H, br s).

[0199] <u>製造例A+-20.5-ブロモーチオフェン-2-カルボニトリル</u>

製造例A+-19に記載の5-プロモーチオフェン-2-カルバルデヒド オキシム(1.3g, 6.2mmol)とテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に室温で酢酸(1.4mL, 25mmol)と無水酢酸(1.5mL, 15mmol)を加えた後、50℃で2時間撹拌し、さらに70℃で8時間攪拌した。その反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、標記化合物(1.0g, 5.4mmol, 88%)を無色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 7.11(1H, d, J=4.0Hz), 7.40(1H, d, J=4.0Hz).

[0200] <u>製造例A+-21.C-(5-ブロモーチオフェン-2-イル)-メチルアミン</u>

水素化リチウムアルミニウム(1.6g, 41mmol)とテトラヒドロフラン(45mL)の混合物 に、氷冷下で塩化アルミニウム(6.1g, 46mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌し た。反応液を-20℃に冷却し、同温で製造例A+-20に記載の5-ブロモーチオ フェン-2-カルボニトリル (4.3g, 25mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴 下した。2℃で20分間機件後、反応液を一10℃に冷却し、内温0℃以下を保ちながら、テトラヒドロフラン(300mL)と28%アンモニア水溶液(5mL)を加えた。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ紙を用いてろ過後、減圧下濃縮した。残渣をNHーシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(840mg,4.4mmol,85%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.99(2H, s), 6.67(1H, d, J=3.7Hz), 6.88(1H, d, J=3.7Hz).

[0201] 製造例A+-22.2-アミノ-N-(5-プロモーチオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルーニコチンアミド

C-(5-プロモーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(250mg, 1. 3mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(0. 54mL, 3. 9mmol)、製造例A-11に記載の2-アミノ-6ーメトキシメチルーニコチニックアシッド(240mg, 1. 3mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(690mg, 1. 6mmol)を順次加えた後、室温で2日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(370mg, 1. 0mmol, 79%)を白色固体として得た。

「HーNMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.67(2H, d, J=5.7Hz), 6.33(1H, br s), 6.38(2H, br s), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.79(1H, d, J=3.7Hz), 6.91(1H, d, J=3.9Hz), 7.59(1H, d, J=7.9Hz).

[0202] 製造例A+-23.2-アミノ-N-(4-プロモーベンジル)-6-外キシメチルーニ コチンアミド

製造例A + - 22と同様の方法で、製造例A - 11に記載の2 - アミノー6 - メトキシ メチルーニコチニックアシッド (1.2g, 6.3 mmol)と4 - プロモベンジルアミン塩酸塩 (1.5g, 6.9 mmol)から標記化合物 (1.9g, 5.4 mmol, 86%)を淡黄色固体とし て得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.55(2H, d, J=5.7Hz), 6.30(1H, br s), 6.39(2H, br s), 6.70(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(2

WO 2006/016548 89 PCT/JP2005/014505

H, d, J=8.4Hz), 7.60(1H, d, J=7.9Hz).

[0203] 製造例A+-24、2-アミノ-N-(4-((Z)-2-エトキシービニル)ーペンジル) -6-メトキシメチルーニコチンアミド

WO02/018368に準じて合成される(2ーエトキシービニル)ートリプチルースズ(37mg, 0.10mmol)、製造例A+ー23に記載の2ーアミノーNー(4ープロモーベンジル)ー6ーメトキシメチルーニコチンアミド(30mg, 0.086mmol)、トリーoートリルホスフィン(6.5mg, 0.021mmol)、酢酸パラジウム(0.96mg, 0.0043mmol)、テトラブチルアンモニウム クロリド(24mg, 0.086mmol)、Nーメチルピロリジノン(1mL)の混合物を125℃で1時間攪拌した。反応液を放命し、氷冷下フッ化カリウム水溶液を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物(12mg, 0.035mmol, 35%)を無色固体として得た。

 ^1H-NMR Spectrum (CDCl) $_3$ δ (ppm): 1.36(3H, d, J=7.1Hz), 3.45(3H, s), 3.99(2H, q , J=7.1Hz), 4.39(2H, s), 4.55(2H, d, J=5.5Hz), 5.21(1H, d, J=7.0Hz), 6.21–6.23(2H, m), 6.40(2H, br s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.57–7.59(3H, m).

[0204] 製造例A+-25,2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニ コチナミド

2ーアミノー6ーメトキシメチルコチニックアシッド (500mg, 2. 74mmol)、3ードロキシベンジルアミン (405mg, 3. 29mmol)、ベンプトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミン)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 33mg, 3. 01mmol) そしてトリエチルアミン (555mg, 5. 48mmol)をジメチルスルホキシド (20mL) に加え、60℃で15分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を酢酸エチルで1回抽出し、酢酸エチル層を合わせ溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をヘキサン一酢酸エチルから固体化させ標記化合物(490mg, 1. 71mmol, 62. 2%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0, 8.0 Hz), 7.13 (2H, brs), 7.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0 Hz), 9. 31 (1H, s).

[0205] 製造例A+-26.2-アミノー6-メトキシメチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)-ニ コチナミド

製造例A+-25と同様の手法により、2-アミノー6-メトキシメチルコチニックアシッド (500mg, 2. 74mmol)、4-ヒドロキシベンジルアミン (506mg, 4. 11mmol)から標記化合物 (506mg, 1. 76mmol, 64. 3%)を淡黄色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO = d_δ) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=6.0), 6.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.70 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0 Hz), 9.27 (1H, s).

[0206] <u>製造例AA-1、3、5ージアミノービラジン-2-カルボキシリック アシッド メチル</u> エステル

窒素雰囲気下、3,5ージアミノー6ークロロービラジシー2ーカルボキシリック アシッド メチル エステル(8.00g、39.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(150mL)に0 ℃でテトラキス(トリフェニルホスフィン)バラジウム(0)(2.28g、1.98mmol)、ギ酸(2.24mL、59.3mmol)、トリエチルアミン(16.5mL、119mmol)を加えた後、125℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、固体が析出した。その固体をろ取し、標記化合物(10.7g、定量的)を白色固体の粗体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO- $_{6}$) δ (ppm): 3.70(3H, s), 6.95(2H, brs), 7.21(1H, s).

[0207] 製造例AA-2.3,5-ジアミノーピラジン-2-カルボキシリック アシッド

製造例AA-1に記載の3,5-ジアミノービラジン-2-カルボキンリック アシッドメチル エステル(10.0g、59.5mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)、メタノール(10mL)、水(10mL)混合溶媒に室温で水酸化リチウムー水和物(2.50g、59.5 mmol)を加えた。室温で17時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、さらに加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5規定塩酸水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3.34g、36%)を白色周体の粗体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO- $_{\rm d}$) δ (ppm): 6.93(2H, brs), 7.20(1H, s).

[0208] <u>製造例B-1、4ーアミノー5ーヒドロキシーカルボニルー2-n</u>ープロピルアミノービリ ミジン

4ーアミノー2ークロロー5ーシアノービリミジン(300mg, 1. 94mmol)とnープロピルアミン(5g, 84. 6mmol)を混合し、60℃で10分間攪拌した。反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2ープロピルアミノ体(300mg, 1. 69 mmol, 101%)を褐色固体として得た。この固体を濃硫酸(3mL)と水(3mL)に懸濁させ、130℃で1. 5時間攪拌した。その混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで、その水層をクエン酸で中和し、酢酸エチルーメタノール混合溶媒で抽出した。その有機層を分離した後、溶媒を留去し、標記化合物(44mg, 0. 224mmol, 12%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.49 (2H, qt, J=7.2, 7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2Hz), 6.98 (2H, bs), 8.14 (1H, bs), 8.35 (1H, s).

- [0209] <u>製造例C-1.2-シアノ-3-ヒドロキシーアクリル酸 エチルエステル カリウム塩</u>シアノ酢酸 エチルエステル(13.2g、117mmol)およびギ酸 エチルエステル(30g、405mmol)のエタノール(20mL)溶液をカリウムエトキシド(9.8g、116mmol)のエタノール(180mL)溶液に加え、加熱湿流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物(18g、100mmol, 85%)を得た。

 「H-NMR Spectrum (DMSO-dg) (ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.96 (2H, q, J=7.2 Hz), 9.18 (1H, s).
- [0210] 製造例C-2.1-(ピロリジノ)-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロ ペンテン

製造例C-1に記載の2-シアノ-3-ヒドロキシーアクリル酸 エチルエステル カ リウム塩(18g, 0. 1mol)をジクロロメタン(80mL)に溶解し、5塩化リン(20. 9g, 0. 1mol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。 反応終了後、ジクロロメタンを留去して 得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル (クロロメチレン)シアノアセテート(9.5g, 56mmol)を得た。

得られたエチル (クロロメチレン)シアノアセテート(9.5g,56mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を1ーピロリジノシクロペンテン(10.2g,74mmol)およびトリエチルアミン(10mL,72mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液に−20℃から−25℃で攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水(20mL)を加えてさらに5分攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(6g,23mmol,23%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 1.86-2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.60-3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2Hz), 7.97 (1H, brs).

[0211] <u>製造例C-3.1-アミノ-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテ</u> と

製造例C-2に記載の1-(ピロリジノ)-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン(6g, 23mmol)をアンモニアで飽和させたエタノール(75mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた)に溶解し、室温で19時間攪拌した。 反 応液を滯縮して標記化合物(4,8g,23mmol,定量的)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 8.09-8.47 (1 H, brs).

[0212] <u>製造例C - 4. 2 - アミノ - 6. 7 - ジヒドロ - 5H - シクロベンタ[b]ピリジン - 3 - カル</u> ボキシリックアシッド エチルエステル

製造例C-3に記載の1-アミノ-2-(2-カルボエトキシ-2-シアノエチレン)シ クロペンテン(0.8g, 3.9mmol)をエタノール(27mL)に溶解し、ナトリウムエトキシ ド(0.12g, 1.8mmol)を加え、加熱湿流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温 に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウ ムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ ル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0.63g, 3.1mmol, 79%)を得た。 WO 2006/016548 93 PCT/JP2005/014505

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2 .79-2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.16-6.32 (2H, brs), 7.96 (1H, s).

[0213] <u>製造例C-5、2ーアミノ-6、7ージヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3ーカル</u> ボキシリックアシッド

製造例C-4に記載の2-アミノー6, 7ージヒドロー5Hーシクロベンタ[b]ピリジンー3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(0. 2g, 0. 97mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(7. 5mL)を加えて100℃にて30分加熱した。反応液を室温まで戻した後氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物(143mg, 0. 8mmol, 83%)を得た。 1 HーNMR Spectrum (DMSO- 1 d) 0 6 (ppm): 1.94-2.03 (2H, m), 2.71-2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

「0214」 製造例D-1. 「1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド

5-アミノ-2-クロロピリジン(10g, 0.078mol)およびオキザルアセティックアシッド ジェチルエステル(14.7g, 0.078mol)を90℃で7時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-(6-クロローピリジン-3-イルアミノ)ーブト-2-エンジオイックアシッド ジェチルエステル(4.8g, 21%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(6-クロローピリジン-3-イルアミノ) -ブト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4.8g, 16.1mmol)をDowtherm A(ダウサーム A;商標)(300mL)に加え、210℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより6-クロロー4-ヒドロキシー[1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.38g,34%)を薄茶色固体として得た。

得られた6-クロロー4ーヒドロキシー[1,5]ナフチリジンー2ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(502mg, 1.99mmol)にチオニルクロリド(10mL)を加え、加 熱遷流下、7時間撹拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4,6-ジクロロ ー「1,5]ナフチリジンー2ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(522mg,97 %)を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部(200mg, 0. 73 8mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(171mg, 0. 148mmol)およびギ酸ナトリウム(251mg, 3. 69mmol)を加え、100℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、[1,5]ナフチリジンー2ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(49mg, 33%)を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール(1.0mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.3m L)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水を加え、1N塩酸を用いて、pHを3から 4に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する ことにより標記化合物(29mg, 69%)を白色固体として得た。

[0215] 製造例E-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド

キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(500mg, 2. 9mmol)およびアミノアセトニリル塩酸塩(320mg, 3. 4mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンプトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 5g, 3. 48mmol)およびトリエチルアミン(1. 2mL, 8. 7mmol)を加え、60°Cで10分撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を被圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(420mg, 2. 0mmol, 68. 9%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 7.65 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18-8.22 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.58 (1H, d, I=1.2Hz), 9.02-9.05 (1H, m), 9.49 (1H, t, J=5.6Hz).

[0216] 製造例E+-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ビドロキシベンジルアミド 参考例E-8で合成したキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ ベンジルアミド(2. 67g, 7. 25mmol)にトリフルオロ酢酸(5mL)およびチオアニソー ル(3滴)を加え、室温で14時間様粋し、次いで50℃で4時間様粋し、最後に70℃で WO 2006/016548 95 PCT/JP2005/014505

3時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(433mg,22%)を無色固体として得た。

[0217] 製造例E+-2. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-ブロモーフラン-2-イ ルメチル)ーアミド

参考例Q-6と同様の手法により、C-(5-プロモーフラン-2-イル)ーメチルアミン(700mg, 4. 0mmol)から標記化合物(1. 0g, 3. 0mmol, 75. 5%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) & (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38-6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.23 (1H, t, J=5.6Hz).

[0218] <u>製造例E+-3、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノーベンジ</u> <u>ルアミド</u>

製造例89に記載の4ーペンジルアミノーペンゾニトリル(472mg, 2. 27mmol)を0 ℃でテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(430mg, 1 1. 3mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水(430μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液(430μl)および水(1. 29mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4ーアミノメチルーフェニル)ーベンジルアミン(475mg, 2. 24mmol, 99%)を油状物として得た。

得られた(4ーアミノメチルーフェニル) ーペンジルアミン(162mg, 0. 763mmol)、 キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(132mg, 0. 736mmol)、ペングトリアゾール ー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(506m g, 1. 14mmol)およびトリエチルアミン(319 µl, 2. 29mmol)をN, Nージメチルホ ルムアミド(4. 0mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢 酸エチルで抽出し、有機層を木および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ サン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(224mg, 0. 610mmol, 80%)を 白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_b & (ppm): 4.23 (2H, d, J=6.0Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 6.18 (1H, t, J=6.1Hz), 6.51 (2H, d, J=8.6Hz), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, t, J=7.0Hz), 7.25—7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.1, 8.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.8, 9.0Hz), 8.43 (1H, d, J=7.0Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz), 9.04 (1H, t, J=5.5Hz).

[0219] 製造例E+-4、キノリンー6-カルボキシリックアシッド 3ーヒドロキシベンジルアミド キノリンー6-カルボキシリックアシッド 3ーベンジルオキシベンジルアミド (1.3g, 3.6mmol)およびトリフルオロアセティックアシッド(8mL)の混合物に、氷冷下チオア ニソール (1.7mL, 14mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し 、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを 加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下 溶媒を留去し、酢酸エチルーメタノールにより再結晶し標記化合物(0.64g, 2.3mmol, 64%)を白色結晶として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) & (ppm): 4.45 (2H, d, J=5.9Hz), 6.60—6.63 (1H, m), 6.75—6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=8.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45—8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.23 (1H, t, J=5.8Hz), 9.33 (1H, s)

[0220] 製造例E+-5.キ/リン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルエチニルーベンジルアミド

製造例A+-5と同様の手法により(ただし、反応を80℃で行った)、キノリンー6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol)および4-プロモベンジルアミン塩酸塩 (1.3g, 5.8mmol)からキノリンー6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド(1.3g,68%)を得た。

得られたキノリンー6ーカルボキシリックアシッド 4ープロモベンジルアミド (200mg , 0.59mmol)、エチニルベンゼン(0.077mL, 0.70mmol)、ヨウ化銅(1)(触媒 量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68mg, 0.059mmol)および Nーメチルピロリジノン(4mL)の混合物に、N, Nージイソプロピルエチルアミン(0.31mL, 1.8mmol)を加え、100℃で30分、120℃で50分攪拌した。放冷後、反応 液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製後、得られた粗精製物をジエチルエーテルで洗うことにより標記化合物(50mg, 0.14mmol, 24%)を白色固体として 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) 8 (ppm): 4.57 (2H, d, J=5.7Hz), 7.39-7.41 (5 H, m), 7.52 (4H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, dd, J=3.8, 8.1Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.33 (1H, brs).

[0221] 製造例E+-6、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1、3]ジオキソラン-2 ーイルーベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例120に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーベンジルアミン(970mg, 5. 60mmol)およびキノリン-6-カルボキシリ ックアシッド(913mg, 5. 09mmol)から標記化合物(1. 31g, 3. 92mmol, 77%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm) : 3.90-4.02 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=5.9H z), 5.69 (1H, s), 7.35-7.40 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.2 (1H, dd, J=1.9, 9.0Hz), 8.46 (1H, d, J=8.1Hz), 8,54 (1H, d, J=1.5Hz), 8.9 7 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.29 (1H, t, J=5.7Hz).

[0222] 製造例E+-7. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミルーベンジルアミ ビ

製造例E+-6に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソ ラン-2-イルーベンジルアミド(1. 30g, 3. 89mmol)をテトラヒドロフラン(20mL) 、水(10mL)および硫酸(3mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2時間攪拌した。 反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒ ドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(700mg, 2.41mmol, 62%)を白色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d_δ) δ (ppm): 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.61 (1H, t, J=4.1Hz), 7.88 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, d, J=1.5Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz), 9.97 (1H, s).

- [0223] 製造例E+-8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド 製造例Q+-1と同様の手法により、3-プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1. 3g, 5 . 8mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1. 0g, 5. 8mmol)から標 記化合物(1. 4g, 4. 0mmol, 70%)を白色固体として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.75 (1H, brs), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.2, 8.2 Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 -8.24 (1H, m), 8.34 (1H, d, I=1.8Hz), 8.99 (1H, dd, I=1.8, 4.2Hz).
- 製造例Q+-1と同様の手法により、4-プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3g, 5 .8mmol)およびキノリンー6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol)から標記化合物(1.3g, 3.9mmol, 68%)を白色固体として得た。

 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 6.63 (1H, brs), 7.26 -7.29 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0224] 製造例E+-9. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ブロモベンジルアミド

[0225] 製造例E+-10. キノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ペンジルオキシーベ ンジルアミド

6ーキノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(5 0mL)溶液に、N, N'ージシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4ーベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終 夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキ シーベンジルアミド(4,31g,定量的)を白色固体として得た。

得られたキノリンー6ーカルボキシリックアシッド 4ーベンジルオキシーベンジルアミド (310mg, 0.84mmol)、2,4ービス(4ーメトキシフェニル)ー1,3ージチアー2,4ージホスフェタンー2,4ージスルフィド(ローソン試薬)(1.4g,3.4mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物を、1時間加熱環流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(55mg,0.14mmol,17%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm): 4.93 (2H, d, J=4.6Hz), 5.09 (2H, s), 6.9 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.2, 8,2Hz), 8.01 (1H, d, J=9.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.29 (1H, d, J=1.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.94 (1H, dd, J=1.6, 4.2Hz), 10.9(1H, brs).

[0226] 製造例F-1.3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4ーアミノー3ーヨードーベンゾイックアシッド メチルエステル(11.30g, 40.77mmol)のトルエン(300mL)溶液に、トリプチル(1ーエトキシビニル)スズ(16.5mL, 48.9mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)バラジウム(0)(9422mg, 8.154mmol)を加え、105℃で7時間撹拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン280mLに溶解し、2N塩酸(80mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、2N水酸化ナトリウム水溶液(80mL)を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間撹拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン一酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.42g, 33.2mmol, 81.4%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm) : 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, I=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, I=2.0Hz).

WO 2006/016548 100 PCT/JP2005/014505

[0227] 製造例F-2. 4-オキソー1, 4-ジヒドローシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

水冷下、3-アセチル-4-アミノーベンゾイックアシッド メチルエステル (2063m g, 10. 68mmol)の酢酸 (39mL) 溶液に、硫酸 (6. 5mL)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム (922mg, 13. 35mmol)の水溶液 (6. 5mL)を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを5に調整した。不溶物を濾別後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物365mg (1. 78mmol. 16. 6%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) δ (ppm): 3.88 (3H, s), 7.66 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.8 2 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, s), 13.7(1H, brs).

- [0228] 製造例F-3、4ークロローシン/リンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル 4ーオキソー1、4ージセドローシン/リンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエス テル(212mg, 1. 04mol)にチオニルクロリド(5mL, 68. 5mmol)およびN、Nージ メチルホルムアミド(3滴)を加え、加熱還流下、1. 15時間攪拌した。反応混合物にト ルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を氷水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(192mg, 0. 862mmol, 82. 9%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。 「H-NMR Spectrum (DMSO-d) & (ppm): 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=8.8Hz)、8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).
- [0229] <u>製造例Fー4、シンノリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル</u>
 4ークロローシンノリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル(192mg, 0.863mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液にギ酸ナトリウム(70mg, 1.04mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(198mg, 0.702mmol) およびN, Nージイソプロピルエチルアミン(0.21mL, 1.21mmol)を加え、90°Cで1.5時間撹拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジ

WO 2006/016548 101 PCT/JP2005/014505

エチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンー酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(16mg, 0.089mmol, 10%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd, J=0.8, 6.0Hz), 8. 42 (1H, J=0.8, 8.0Hz), 8.59—8.63 (2H, m), 9.43(1H, dd, J= 0.8, 6.0Hz).

[0230] 製造例G-1. イソキノリン-6-カルボキシリックアシッド

氷冷した濃硫酸(360g)に五酸化二リン(40g)を加えて調製した溶液に、氷冷した 濃硫酸(20g)に(4ープロモベンジリデン)ー(2,2ージエトキシエチル)アミン(4ープ ロモベンズアルデヒドより、J. Org. Chem., vol.48,3344-3346(1983)に記載の方法で 合成した。)(51.4g,0.189mmol)を加えて調製した溶液を氷冷下加え、160℃で 2時間撹拌した。反応液を徐々に0℃まで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭 酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸 エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、6ープロモイソキノリ ン(482mg,1,2%)を橙色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、6ープロモイソキノリン (382mg, 1. 84mmol)のN, Nージメ チルホルムアミド (3. 8mL)溶液にジンク シアニド (431mg, 3. 67mmol)およびテ トラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (42mg, 0. 0367mmol)を加え、100 ℃で1時間撹拌した。さらにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (42mg, 0. 0367mmol)を加え、100℃で2. 5時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸 エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、イソキ ノリンー6ーカルボニトリル (234mg, 83%)を黄色固体として得た。

最後に、イソキノリンー6ーカルボニトリル(51mg, 0. 331mmol)をジェチレンクリコール(1. 0mL)に溶解し、水酸化カリウム(9mg, 0. 166mmol)を加え、160℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残液に水を加え、析出した固体を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物(12mg, 21%)を黄色固体として得た。

WO 2006/016548 102 PCT/JP2005/014505

[0231] <u>製造例日-1.4-クロローキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド</u> エチルエステ ル

製造例F-3と同様の方法で、4-オキソージヒドロキナプリンー6-カルボキシリック アシッド エチルエステル (396mg, 1.81mmol)から標記化合物 (380mg, 1.61 mmol,88%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) δ (ppm): 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz).

[0232] 製造例H-2. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例F-4と同様の方法で、4-クロローキナノリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル(380mg, 1.61mmol)から標記化合物(79mg, 0.39mmol, 24%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.47 (3H, t, J=7.6Hz), 4.48 (2H, t, J=7.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s).

[0233] <u>製造例H-3. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド</u>

キナゾリンー6ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(79mg, 0.391mmol)のエタノール(4mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリンー6ーカルボキシリックアシッド(15mg, 0.086mmol, 22%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₈) δ (ppm): 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.83 (1H, d, J=2.0Hz), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s).

[0234] 製造例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド

キノキサリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル (2084mg, 11.07m mol)のエタノール溶液 (25mL) に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (25mL)を加え、加熱

還流下、4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整した後、析出し た固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合 物(1477mg, 8.479mmol, 76.6%)を固体として得た。

 1 H - NMR Spectrum (DMSO - d_{c}) δ (ppm) : 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=8 .4, 1.2Hz), 8.61 (1H, d, J=1.2Hz), 9.00-9.07 (2H, m).

- [0235] 製造例[-1, 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イループロピオナミド
 - 2-アミノピリジン (3. 1g. 33mmol)およびトリエチルアミン(6. 9mL, 49mmol)を ジクロロメタン (40mL) に溶解し、氷冷下2、2-ジメチルプロピオニルクロリド (4.5m L、36mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリ ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧 下溶媒を留去し、標記化合物(6.0g、34mmol、102%)を白色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{2}$) δ (ppm) : 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd, J=1.1, 4.9, 7.3H
- z), 7.68-7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23-8.27 (2H, m),
- [0236] 製造例I-2. N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2. 2-ジメチルプロピオナミド tertーブチルリチウム(1,5Mペンタン溶液、10mL、15mmol)およびジエチルエ ーテル(50mL)の混合液に、-78℃で製造例I-1に記載の2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イループロピオナミド(900mg, 5.0mmol)のジエチルエーテル(10m L)溶液を滴下し、同温で90分攪拌した。同温下モルホリン-4-カルバルデヒド(1. OmL、10mmol)を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロ フランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製し、標 記化合物(880mg, 4, 3mmol, 85%)を白色固体として得た。
 - ¹H-NMR Spectrum (CDCl₂) δ (ppm): 1.38 (9H, s), 7.21 (1H, dd, J=4.9, 7.6Hz), 8. 05 (1H, dd, J=2.0, 7.5Hz), 8.69 (1H, dd, J=2.0, 4.9Hz), 9.94 (1H, s), 10.9 (1H, br s).
- [0237] 製造例I-3. (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール 製造例1-2に記載のN-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロ ピオナミド(500mg, 2, 4mmol)および5N水酸化ナトリウム水溶液(7mL)の混合液

を、90分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、 飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィー(メタノール:酢酸エチル=1:5)により精製し、標記化合物(160mg, 1.2mm ol, 53%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 4.31 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 5.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 7.34-7.36 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m).

[0238] 製造例[-4.2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド

製造例 - 3に記載の(2-アミノピリジン-3-イル) - メタノール(130mg, 1. 1m mol) およびジクロロメタン(10mL)の混合液に、室温で二酸化マンガン(1. 3g, 15m mol)を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(108mg, 0. 88mmol, 83%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.75 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 7.83 (1H, dd, J

=1.9, 7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.9, 4.9Hz), 9.86 (1H, s).

[0239] <u>製造例「-5、2ー</u>Lドロキシー「1、8]ナフチリジシー3ーカルボキシリックアシッド エ チルエステル

製造例」-4に記載の2-アミノビリジン-3-カルバルデヒド(8.0mg, 0.066mm ol) およびエタノール(2mL)の混合液に、ジエチルマロネート(0.50mL, 3.3mmol) およびピペリジン(0.20mL, 2.0mmol)を加え、70℃で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:10)により精製し、標記化合物(9.2mg, 0.042mmol, 64%)を白色固体として得た

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.45 (2H, q, J=7.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 8.48 (1H, s), 8.87-8. 88 (1H, m), 12.16 (1H, brs).

[0240] 製造例I-6.2-トリフルオロメタンスルホニルオキシー[1,8]ナフチリジン-3-カル ボキシリックアシッド エチルエステル

製造例」-5に記載の2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(95mg, 0. 44mmol)、ジクロロメタン(4mL)およびN, N-ジメ

WO 2006/016548 105 PCT/JP2005/014505

チルホルムアミド (0.5mL) の混合液に、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (230mg, 0.65mmol)、トリエチルアミン(0.18mL, 1.3mmol) および 触媒量の4 - (ジメチルアミン) ピリジンを加え、室温で2.5時間攪拌した。減圧下溶 媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製し、標記化合物(22mg, 0.063mmol, 14%)を白色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm): 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.54 (2H, q, J=7.1Hz), 7.69 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz).

- [0241] 製造例I −7. [1, 8]ナフチリジン −3 − カルボキシリックアシッド エチルエステル 製造例I −6に記載の2 − トリフルオロメタンスルホニルオキシー[1, 8]ナフチリジン −3 − カルボキシリックアシッド エチルエステル (22mg, 0. 063mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (7. 3mg, 0. 0063mmol)、1 − メチルー 2 − ピロリジノン(1. 5mL)の混合液に、N, N − ジイソプロピルエチルアミン (0. 033mL, 0. 19mmol) およびギ酸(0. 0036mL, 0. 094mmol) 加え、100℃で45分攪拌した。放冷後、NHシリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(8. 1mg, 0. 040mmol, 64%)を白色固体として得た。 ¹H − NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.51 (2H, q, J=7.1Hz), 7.61 (1H, dd. J=4.3, 8.2Hz), 8.34 (1H, dd. J=2.0, 8.2Hz), 8.91 (1H, d. J=2.2Hz).
- [0242] 製造例K-1.2-メチルーベングオキサゾールー6-カルボキシリックアシッド メチ ルエステル

9.25 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz), 9.69 (1H, d, J=2.4Hz).

4-アミノ-3-ヒドロキシーベンゾイックアシッド メチルエステル(2085mg, 12. 47mmmol)のキシレン(200mL) 溶液に、アセチルクロリド(1.06mL, 14.96mmol)、ピリジニウム pートルエンスルホネート(940mg, 3.74mmol)およびトリエチルアミン(2.09mL, 14.96mmol)を加え、加熱環流下8.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧滯縮

WO 2006/016548 106 PCT/JP2005/014505

し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(1917mg, 10.02mmol, 80.4%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.17 (1H, d, J= 1.2Hz).

[0243] 製造例K-2.2ーメチルーベンゾオキサゾールー6ーカルボキシリックアシッド 2ーメチルーベンゾオキサゾールー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル(3 01mg, 1.57mmol)のエタノール(10mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(1 0mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えpHを4に調整し 、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥 後、減圧濃縮し、標記化合物(270mg, 1.52mmol, 97%)を得た。このものは精 製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.93 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.2Hz).

[0244] 製造例〇-1.2.3-ジビドロ-1H-ピロロ[2.3-b]ピリジン-5-カルボニトリル
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.0g,8.46mmol)、10%パラジウム-カーボン(
500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70℃で17時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン(270mg)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(614mg,5,11mmol,60%)を淡黄色周体として得た。

得られた2, 3ージセドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]ピリジン(614mg, 5. 11mmol)およびNープロモスクシンイミド(1. 09g, 6. 13mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(12mL)に溶解し, 室温で2. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、5ープロモー2. 3ージセドロー1Hー

ピロロ[2, 3-b]ピリジン(370mg, 1. 86mmol, 36%)を白色固体として得た。 得られた5-プロモー2, 3-ジピドロー1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(345mg, 1. 73mmol)、ジンク シアニド(305mg, 2. 60mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200mg, 0. 173mmol)をジメチルスルホキシド(7mL)に溶解し、窒素雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(167mg, 1. 15mmol, 66%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 3.01 (2H, t, J=8.6Hz), 3.58 (2H, t, J=8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[0245] 製造例O-2. 2. 3-ジヒドロ-1H-ピロロ「2. 3-b]ピリジン-5-カルボキシリック アシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例O-1に記載の2, 3-ジピドロー1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(167mg, 1.15mmol)から標記化合物(259mg, 定量的)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm): 3.00 (2H, t, J=8.6Hz), 3.56 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.30 (1H, s).

[0246] 製造例P-1.6-オキソ-1.6-ジヒドロービリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

6ーヒドロキシーニコチニックアシッド(5.00g, 35.9mmol)のエタノール(60mL) 懸濁液に1N塩酸(20mL)を加え、110℃で3時間攪拌した。 反応溶液を0℃まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を滅圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.90g, 23.3mmol, 65%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d_e) δ (ppm): 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 6.36 (1H, d, J=9.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.6, 9.7Hz), 8.03 (1H, d, J=2.6Hz).

WO 2006/016548 108 PCT/JP2005/014505

[0247] 製造例P-2.5-ヨードー6-オキソー1,6-ジヒドローピリジン-3-カルボキシリッ クアシッド エチルエステル

製造例A+-16と同様の手法により、製造例P-1に記載の6-オキソ-1,6-ジ ヒドロービリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(2.00g,12.0mm ol)から標記化合物(2.82g,9.62mmol,80%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO—d_e) δ (ppm): 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz). 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz).

[0248] 製造例P-3.6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1.6-ジヒドローピリジ ン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例P-2に記載の5-ヨードー6ーオキソー1,6ージヒドローピリジンー3ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(1.00g,3.41mmol)、トリメチルシリルアセチレン(626μl,4.43mmol)、酢酸パラジウム(II)(7.66mg,34μmol)、トリフェニルホスフィン(17.9mg,68μmol)、ヨウ化銅(I)(13mg,68μmol)およびブチルアミン(674μl,6.82mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(551mg,2.09mmol,61%)を淡褐色固体として得た

¹H-NMR Spectrum (DMSO – d_δ) δ (ppm): 0.22 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz).

[0249] 製造例P-4. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル 製造例P-3に記載の6ーオキソー5ートリメチルシラニルエチニルー1, 6ージヒドローピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(545mg, 2.07mmol) およびヨウ化銅(I)(5.9mg, 31 μ mol)をエタノール(7mL)およびトリエチルアミン(3mL)に懸濁させ、75℃で20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム(572mg, 4.14mmol)を加え、さらに75℃で5時間攪拌した。反応液を℃でまで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(303mg WO 2006/016548 109 PCT/JP2005/014505

)を褐色固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(3 3mg, 0.17mmol)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d_ρ) δ (ppm): 1.36 (3H, t, J=7.1Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.69 (1H, d, J=1.8Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz).

[0250] <u>製造例Q+-1、イミダゾ「1、2-a</u>ピリジンー6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェンー2-イルメチル)アミド

イミグゾ[1,2-a]ピリジンー6ーカルボキシリックアシッド(87mg,0.54mmol)およびCー(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェンー2ーイル)メチルアミン(120mg,0.54mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg,0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL,1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg,0.25mmol,45.4%)を淡褐色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_0$) 3 (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz).

[0251] 製造例R-1、2、6ージアミノ-5-ヨードーニコチニックアシッド エチルエステル 製造例A-14に記載の2、6ージアミノーニコチニックアシッド エチルエステル(1. 4g, 7.7mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(15mL)溶液にNーヨードスクシンイ ミド(2.09g, 9.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウ ム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(酢酸エチル:へキサン=1:1)で精製して標記化合物(0.84g, 2. WO 2006/016548 110 PCT/JP2005/014505

7mmol, 35, 5%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}^{\circ}$ δ (ppm) : 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

[0252] 製造例R-2.6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

エトキシアセチレン(0. 7mL, 40%へキサン溶液, 2. 83mmol)に氷冷下カテコールボラン(2. 7mL, 1Mテトラヒドロフラン溶液, 2. 7mmol)を滴下し、1時間室温にて攪拌した。さらに70℃で加熱して2時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例R-1に記載の2, 6-ジアミノ-5-ヨード-ニコチニックアシッド エチルエステル(415mg, 1. 35mmol)のテトラヒドロフラン(5. 5mL)溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(48mg, 0. 042mmol)および水酸化ナトリウム(160mg, 4mmol, 粉末)を加え、加熱還流下、7時間30分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N塩酸(4. 7mL, 9. 4mmol)を加えて60時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(97mg, 0. 47mmol, 35%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3^1$) δ (ppm) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 6.28-6.42(3H, m), 6.99-7.02(1H, m), 8.49(1H, s), 9.19(1H, brs).

[0253] 製造例R-3.2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

1Hーピロロ[2,3-b]ピリジン(1.00g,8.46mmol)および10%パラジウムーカーボン(500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70℃で87時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウムーカーボン(400mg)を加え、70℃で9.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(219mg,1,82m

WO 2006/016548 111 PCT/JP2005/014505

mol, 22%)を淡黄色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) δ (ppm): 2.94 (2H, t, J=8.4Hz), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=5.3, 7.0Hz), 7.22 (1H, d, J=7.0Hz), 7.66 (1H, d, J=4.9Hz).

[0254] 製造例R-4.5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

製造例R-3に記載の2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]ピリジン(15mg, 0. 1 3mmol)およびNープロモスクシンイミド(24mg, 0. 14mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(0. 5mL)に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(12mg, 60 μ m ol, 48%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_δ) δ (ppm) : 2.98 (2H, t, J=8.8Hz), 3.48 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.60 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=1.1Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4Hz).

[0255] 製造例R-5.5-ブロモ-1H-ピロロ[2.3-b]ピリジン

製造例R-4に記載の5-プロモー2、3-ジヒドロー1H-ピロロ[2、3-b]ピリジン(600mg, 3.01mmol)および2、3-ジクロロー5、6-ジシアノー1、4-ベンゾキノン(753mg, 3.31mmol)をトルエン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下、40分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(260mg, 1.32mmol, 44%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) & (ppm): 6.40-6.48 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, s), 11.9 (1H, s).

[0256] 製造例R-6.1H-ピロロ[2.3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例R-5に記載の5-プロモー1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (90mg, 0. 46m mol)、ジンク シアニド (80mg, 0. 69mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (53mg, 46μ mol)をN-メチルー2-ピロリジノン (2mL) に溶解

WO 2006/016548 112 PCT/JP2005/014505

し、窒素雰囲気下、110℃で4.5時間機件した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(48mg, 0.34 mmol, 73%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) δ (ppm): 6.55-6.68(1H, m), 7.65-7.78 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

「0257」 製造例R-7. 1H-ピロロ「2、3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例R-6に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリ ジン-5-カルボニトリル(47mg, 0. 33mmol)から標記化合物(47mg, 0. 29mm ol, 88%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 6.57-6.63 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.0 (1H, s), 12.7 (1H, brs).

[0258] <u>製造例S-1.3-アミノ-2-ブロモピリジン</u>

2-プロモー3ーニトロピリジン(3g, 15mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)および 水(5mL)の混合溶液に溶解し、鉄粉(1g, 18mmol)および塩化アンモニウム(2g, 37mmol)を加えて60℃から70℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト ろ過し、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物(2.6g, 15mmol、定量的)を得た。

「HーNMR Spectrum (DMSO-d」δ (ppm): 5.47 (2H, brs), 7.07-7.09 (2H, m), 7.54

'H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.47 (2H, brs), 7.07-7.09 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz).

[0259] 製造例S-2. (2ープロモービリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル 製造例S-1に記載の3-アミノ-2-プロモビリジン(1. 4g, 8. 1mmol)をビリジン (10mL)に溶解し、氷冷下エチル クロロホルメート(0. 93mL, 9. 7mmol)を滴下 して室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチル で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物 WO 2006/016548 113 PCT/JP2005/014505

(0, 56g, 2, 3mmol, 28%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.10 (1H, brs).

[0260] 製造例S-3、(2ートリメチルシラニルエチニルーピリジン-3ーイル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例S-2に記載の(2-プロモービリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(395mg, 1. 6mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (20mg, 0. 028mmol)、トリエチルアミン(0. 25mL, 1. 8mmol)、ヨウ化銅(I) (1 0mg, 0. 05mmol) およびトリメチルシリルアセチレン(0. 131mL, 2. 4mmol) の混合物を封管に入れ、100℃にて4時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0. 42g. 1. 6mmol, 定量的)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 0.24 (9H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.88-7.96 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.82 (1H, brs).

[0261] <u>製造例S-4.1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン</u>

製造例S-3に記載の(2ートリメチルシラニルエチニルーピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(0.42g, 1.6mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(204mg, 3mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた固体を溶媒(ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2)で洗い、標記化合物(0.12g, 1mmol, 63.5%)を得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR}$ Spectrum (DMSO-d $_6$ 3 (ppm): 6.50-6.54 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

[0262] 製造例T-1.3-ジクロロメチル-2-ニトローチオフェン

カリウムtertープトキシド(23.0mL, 1.0Mテトラにドロフラン溶液, 23.2mmol)の N, Nージメチルホルムアミド(20mL)溶液に、一78℃で2ーニトローチオフェン(1.00g, 7.74mmol)のクロロホルム(682μl, 8.51mmol)およびN, Nージメチルホルムアミド(2mL)混合溶液を滴下し、5分攪拌した後、メタノールおよび酢酸を0℃で加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1.54g, 7.26mmol, 94%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (1H, d, J=5.7Hz), 7.57 (1H, d, J=5.7Hz), 7.64 (1H, s).

[0263] <u>製造例T-2.2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド</u>

製造例T-1に記載の3-ジクロロメチル-2-ニトローチオフェン(1.54g, 7.26 mmol)を辛酸(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、24時間加熱遷流した。反応溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(472mg, 3.00mmol, 41%)を淡褐色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 7.49 (1H, d, J=5.5Hz), 7.54 (1H, d, J=5.7Hz), 10.62 (1H, s).

[0264] <u>製造例T-3.2-(2-ニトローチオフェン-3-イル)-[1,3]ジオキソラン</u>

製造例T-2に記載の2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド(367mg, 2.3 3mmol)、エタン-1, 2-ジオール(651 μl, 11.7mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド 一水和物(40mg, 0.233mmol)をトルエン(8mL)に溶解し、加熱環流下、2.5時間機拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(304mg, 1.51mmol, 65%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm): 4.07-4.15 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H,

d, J=5.5Hz), 7.45 (1H, d, J=5.5Hz).

[0265] 製造例T-4.2-アミノ-チオフェン-3-カルバルデヒド

製造例T-3に記載の2-(2-ニトローチオフェン-3-イル)-[1,3]ジオキソラン (150mg, 0.746mmol)、鉄粉 (208mg, 3.73mmol) および塩化アンモニウム(8 0mg, 1.49mmol)をエタノール(3mL)および水(0.75mL)の混合溶媒に懸濁し、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(38mg, 0.30mmol,40%)を赤色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm):6.19 (1H, d, J=5.7Hz),6.67 (2H, brs),6.90 (1H, d, J=5.7Hz),9.69 (1H, s).

「0266】 製造例T-5. 6-アミノーチエノ「2. 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例T-4に記載の2-アミノーチオフェン-3-カルバルデヒド(38mg, 0. 30 mmol) およびマロノニトリル(20mg, 0. 30mmol)を、ピペリジン(数滴)を添加したエタノール(1mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(50mg, 0. 29mmol, 96%)を白色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d₀ & (ppm) : 7.00 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=6.0Hz), 7.42 (1H, d, J=6.0Hz), 8.40 (1H, s).

- [0267] 製造例T-6.6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジシー5-カルボキシリックアシッド 製造例T-5に記載の6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジンー5-カルボニトリル(10 4mg,0.594mmol)を水(1.5mL)および硫酸(1.5mL)の混合溶液に溶解し、加 熱遷流下3時間攪拌した。反応溶液に0℃で5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中 性にした。析出した固体をろ取し、標記化合物(65mg,0.33mmol,56%)を淡黄 色固体として得た。
 - 1 H NMR Spectrum (DMSO 1 d) δ (ppm) : 7.19 (1H, d, J=5.9Hz), 7.25 (1H, d, J=6.0Hz), 8.48 (1H, s).
- [0268] <u>製造例T-7.6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メ</u>

WO 2006/016548 116 PCT/JP2005/014505

チルエステル

6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(44mg,0.23 mmol)をメタノール(1mL)および硫酸(0.5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(34mg,0.16mmol,72%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=6.0Hz), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.54 (1H, s).

[0269] 製造例T-8.6-オキソー6.7-ジヒドローチエノ[2.3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-7に記載の6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(10mg,48μmol)、ナトリウム ナイトライト(10mg,144μmol)をホスフィニックアシッド(0.5mL)に溶解し、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(10mg,48μmol,定量的)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=5.9Hz), 7.34 (1H, d, J=6.0Hz), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

[0270] 製造例T-9.6ートリフルオロメタンスルホニルオキシーチェノ「2,3ーb]ピリジン-5 ーカルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-8に記載の6-オキソー6, 7-ジヒドローチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(9mg, 43 μ mol)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(23mg, 65 μ mol)およびジメチルーピリジン-4-イルーアミン(触媒量)をジクロロメタン(0.5mL)に溶解し、室温で18.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

WO 2006/016548 117 PCT/JP2005/014505

ネシウムで乾燥した。溶媒を滅圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(10mg, 29 µ mol, 68%)を白色周体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=5.9Hz), 7.73 (1H, d, J=5.9Hz), 8.87 (1H, s).

[0271] <u>製造例T-10. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエス</u> テル

製造例T-9に記載の6ートリフルオロメタンスルホニルオキシーチエノ[2,3-b]ピ リジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(10mg,29 μ mol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.4mg,2.9 μ mol)、ギ酸(1.7 μ1,44 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(15 μ1,87 μ mol)を1ーメチルー2 ーピロリドン(0.5mL)に溶解し、100℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで 冷却し、水および酢酸エチル加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラム クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(7mg,定量 的)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, d, J=1.6Hz), 9.17 (1H, d, J=2.0Hz).

[0272] 製造例U-1. チオフェン-3-イルーカルバミックアシッド tertープチルエステル チオフェン-3ーカルボキシリックアシッド(2.50g, 19.5mmol)、ジフェニルホス ホリル アジド(4.62mL, 21.5mmol)、トリエチルアミン(3.26mL, 23.4mmol) をtertーブタノール(50mL)に溶解し、加熱還流下3.5時間攪拌した。反応溶液に 水を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ グネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフ イー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.33g, 16.7mmol, 86%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

WO 2006/016548 118 PCT/JP2005/014505

[0273] <u>製造例Uー2.(2ーホルミルーチオフェンー3ーイル)ーカルバミックアシッド tertー</u> ブチルエステル

製造例U-1に記載のチオフェン-3-イルーカルバミックアシッド tertーブチル エステル(1.00g, 5.02mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、-78℃で ープチルリチウム(2.47Mへキサン溶液, 4.47mL, 11.0mmol)を加え、-78℃ で1時間攪拌した。 反応溶液にN, Nージメチルホルムアミド(466 µ l, 6.02mmol)を-78℃で加え、室温で1時間攪拌した。 反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽 出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減 圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(1.14g, 定量的)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_s) δ (ppm): 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d, J=5.3Hz), 8.02 (1H, d, J=5.3Hz), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

- [0274] 製造例U-3.5-アミノーチェバ3.2-blビリジン-6-カルボニトリル 製造例U-2に記載の(2-ホルミルーチオフェン-3-イル) - カルパミックアシッド tertープチルエステル(500mg, 2. 20mmol)およびマロノニトリル(153mg, 2. 31mmol)を、ピペリジン(触媒量)を添加したエタノール(10mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、標記化合物(215mg, 1. 23mmol, 56%)を白色固体として得た。

 「H-NMR Spectrum (DMSO-d₂)δ(ppm): 6.76(2H, s), 7.22(1H, dd, J=0.73, 5.5Hz)、8.22(1H, d, J=5.5Hz)、8.64(1H, s).
- [0275] 製造例U-4.5-アミノーチエノ[3,2-b]ピリジンー6-カルボキシリックアシッド 製造例T-6と同様の手法により、製造例U-3に記載の5-アミノーチエノ[3,2-b]ピリジンー6-カルボニトリル(208mg, 1.19mmol)から標記化合物(200mg)を白色周体として得た。
 - ¹H NMR Spectrum (DMSO d_o) δ (ppm) : 7.27 (1H, dd, J=0.73, 5.5Hz), 8.28 (1H, d. J=5.5Hz), 8.92 (1H, s).
- [0276] 製造例U+-1.5-オキソ-4,5-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボ キシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド

WO 2006/016548 119 PCT/JP2005/014505

製造例T-8と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノーチェノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド(37mg, 97 μ mol)から標記化合物(17mg, 44 μ mol, 46%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀) & (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.79 (1H, d, J=3.7Hz), 7.07—7.15 (4H, m), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 8.15 (1H, d, I=5.5Hz), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, m), 13.0 (1H, s).

[0277] <u>製造例U+-2、トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェ/キシーチオ</u> フェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエ/[3,2-b]ピリジン-5-イルエス テル

製造例T-9と同様の手法(ただし、ジクロロメタンの代わりにN, Nージメチルホルムアミドを用いた。) で、製造例U+-1に記載の5-オキソー4, 5-ジヒドローチエノ [3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド(12mg, 31 μ mol)から標記化合物(11mg, 21 μ mol, 68%)を白色周体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d_e) δ (ppm): 4.53 (2H, d, J=5.5Hz), 6.53 (1H, d, J=3.8Hz), 6.83 (1H, d, J=4.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 7.65 (1H, d, J=5.5Hz), 8.50 (1H, d, J=5.7Hz), 8.97 (1H, s), 9.39 – 9.4 4(1H, m).

[0278] 製造例1.4-ベンジルオキシベンジルアミン

4ーベンジルオキシベンジルクロリド(25g, 0.107mol)をN, Nージメチルホルムアミド(75mL)に溶解した溶液にカリウム フタルイミド(20g, 0.108mol)を加え、加熱 還流下、3時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2ー(4ーベンジルオキシベンジル)ーイソインドールー1,3ージオン(37g,定量的)を薄茶色 固体として得た。

次に、得られた2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン (37g,0. 107mol)のエタノール(1L)溶液に、ヒドラジン一水和物(8. 04g, 0. 161 WO 2006/016548 120 PCT/JP2005/014505

mol)を加え、加熱還流下、8時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2N水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1;以下、NHシリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。)で精製し、標記化合物(15g, 64%)を白色周体として得た。

[0279] 製造例2.3-ベンジルオキシベンジルアミン

水冷下、3ーベンジルオキシベンジルアルコール(3.0g, 14.0mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(1.39mL, 16.8mmol)およびトリエチルアミン(2.34mL, 16.8mmol)を加え、終夜撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、1ーベンジルオキシー3ークロロメチルーベンゼン(2.2g,67%)を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリックアシッド ジーtertーブチルエステル(2.12g, 8.76 mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(13mL)溶液に水素化ナトリウム(0.39g, 9.86mmol, 60% in oil)を加え、60℃で6時間撹拌し、1ーベンジルオキシー3ークロロメチルーベンゼン(1.0g, 4.30mmol)を加え、さらに60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、(3ーベンジルオキンベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジーtertーブチルエステル(691mg, 39%)を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジーtert ープチルエステル(691mg, 1.67mmol)を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド (3mL)を加え、30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物(292mg, 82%)を得た。このものをこれ以上精製することなく次 WO 2006/016548 121 PCT/JP2005/014505

の反応に用いた。

[0280] 製造例3.4-フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4ーフェノキシベンゾイックアシッド(5.0g, 23.3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.20g, 58.3mmol)および濃硫酸のジエチルエーテル溶液(1.6mL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分撹拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4ーフェノキシベンジルアルコール(4.66g, 定量的)を得た。この4ーフェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例2と同様の反応を行い標記化合物(886mg)を薄茶色固体として得た。

[0281] 製造例4.3-フェノキシベンジルアミン

製造例2と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合 物を薄茶色固体として得た。

[0282] 製造例5. C-ビフェニル-3-イルーメチルアミン

窒素雰囲気下、3ーシアノフェニルボロニックアシッド(1.0g, 6.81mmol)およびプロモベンゼン(1.07g, 6.81mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(100mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.393g, 0.341mmol)および炭酸セシウム(2.77g, 8.51mmol)を加え、加熱湿流下、4時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、ビフェニルー3ーカルボニトリル(821mg, 67%)を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム(0.435g, 11.5mmol)のテトラ ヒドロフラン(5mL)溶液に、得られたピフェニルー3ーカルボニトリル(821mg, 4.58 mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を氷 水で冷却し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニ ウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、 WO 2006/016548 122 PCT/JP2005/014505

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物(527mg, 63%)を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0283] 製造例6.4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4ーシアノフェノール(3.0g, 25.2mmol)および3ーフルオロベンジルプロミド(3.1mL, 25.2mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(30mL)溶液に炭酸カリウム(8.71g, 63.0mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより4ー(3ーフルオロベンジルオキシ)ーベンゾニトリル(5.31g, 93%)を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(1.25g,133.0mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、4-(3-フルオロベンジルオキシ)ーベンゾニトリル(218mg,0.615 mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液を氷冷下で加え、室温で19時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下30分撹拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1.33g,44%)を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0284] 製造例7. C-(4-フェノキシーピリジン-2-イル)-メチルアミン

4-フェノキシビリジン(3.0g,17.5mmol)のジクロロメケン(500mL)溶液に、氷冷下3-クロローパーベンゾイックアシッド(5.18g,21.0mmol)を加え、22時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で10分撹拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-フェノキシービリジン N-オキシド(3.3g、定量的)を淡黄色周体として得た。

得られた固体(3.3g, 17.6mmol)をアセトニトリル(18mL)に溶解し、トリメチルシ リル シアニド(6.6mL, 52.8mmol)とトリエチルアミン(4.9mL, 35.2mmol)を 加え、加熱遺流下、5時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト グラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、4-フェノキシービリジン-2 WO 2006/016548 123 PCT/JP2005/014505

-カルボニトリル(2.5g,73%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(725mg,19.1mmol)のテトラヒドロフラン(6.0 mL)溶液に、得られた4ーフェノキシーピリジンー2ーカルボニトリルの一部(1.5g,7.65mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を氷冷下で加え、室温で15時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(730mg,48%)を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0285] 製造例8.3-(4-フルオロフェノキシ) - ベンジルアミン

製造例1と同様の手法を用いて、3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルブロミド(94 4mg, 3. 36mmol)から標記化合物(790mg, 定量的)を談黄色周体として得た。

[0286] 製造例9.3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルアミン

3-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(5.0g, 21.9mmol)のメタノール(3 5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.86g, 22.8mmol)を2N水酸化ナトリウム 水溶液(2.5mL)に溶解した溶液を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより(3-(4-メトキシーフェノキシ)ーフェニル)ーメタノール(5.3g, 定量的)を無色油状物として得た。

得られた(3-(4-メトキシーフェノキシ)ーフェニル)ーメタノール(2.0g, 8.73m mol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニル クロリド(0.81mL, 10.5mmol)およびトリエチルアミン(1.46mL, 10.5mmol)を加え、19時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド3-(4-メトキシーフェノキシ)ベンジルエステル(2.4g,89%)を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例1と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド 3-(4 -メトキシーフェノキシ) ベンジルエステル(2.4g, 7.78mmol) から標記化合物(859mg, 89%) を接着色固体として得た。 WO 2006/016548 124 PCT/JP2005/014505

[0287] 製造例10.3-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンジルアミン

製造例9と同様の手法により、3ー(3ー(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアル デヒド(5.01g,18.8mmol)から標記化合物(2.63g)を茶色油状物として得た。

[0288] 製造例11.3-(3-フルオローフェノキシ) - ベンジルアミン

3-フルオローフェノール (500mg, 4. 46mmol) および3-フルオローベンゾニトリル (540mg, 4. 46mmol) のジメチルスルホキシド (1. 0mL) 溶液に、カリウムtert ープトキシド (500mg, 4. 46mmol) を加え、140℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系=4:1) で精製し、3-(3-フルオローフェノキシ) ーベンゾニトリル (3 13mg, 33%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(139mg,3.68mmol)のテトラヒドロフラン(3.0 mL)溶液に、得られた3-(3-フルオローフェノキシ)ーベングニトリル(313mg,1.47mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で18時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で10分撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(285mg,89%)を黄色油状物として得た。

[0289] 製造例12.4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

4ーシアノフェノール(2.0g, 16.8mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(6.6g, 25.2mmol)、フルフリルアルコール(1.65g, 16.8mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(3.97mL, 25.2mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製、得られた粗精製物をさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4ーフランー2ーイルメトキシ)ーベンゾニトリル(106mg,3%)を淡黄色固体として得た。

次に、木素化アルミニウムリチウム(50mg,1.33mmol)のテトラヒドロフラン(1.0m L)溶液に、得られた4ーフランー2ーイルメトキシ) — ベングニトリル (106mg, 0.532 mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間撹拌した。反 応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水 溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去す ることにより標記化合物(76mg, 70%)を黄色固体として得た。

[0290] 製造例13.4-(チオフェン-2-イルメトキシ) - ベンジルアミン

2ーチオフェンメタノール(2.0g, 17.5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(1.63mL, 21.0mmol)およびトリエチルアミン(2.93mL, 21.0mmol)を加え、13時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 2ーチオフェンー2ーイルメチルエステル(2.4g)を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホニックアシッド 2ーチオフェンー2ーイルメチルエステル (2. 4g, 12. 6mmol) およびpーシア/フェノール(1. 50g, 12. 6mmol) のN, Nージメチルホルムアミド(25mL) 溶液に炭酸カリウム(4. 35g, 32. 5mmol)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、4ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ーベンゾニトリル(1.88g)を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム(220mg,5.80mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液に、得られた4ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ーベンゾニトリル(500mg,2.32mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(415mg,82%)を無色周体として得た。

- [0291] <u>製造例14.4ー(チオフェン-3-イルメチル)ーベンジルアミン</u> 製造例13と同様の手法により、3-チオフェンメタノールから標記化合物(419mg) を薄茶色固体として得た。
- [0292] <u>製造例15.4-((S)-1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミン</u>

WO 2006/016548 126 PCT/JP2005/014505

4 ープロモベンゾニトリル (500mg, 2. 75mmol) およびS – (ー) ー α – フェニルエ チルアルコール (403mg, 3. 30mmol) のトルエン (5mL) 溶液に、水素化ナトリウム (220mg, 5. 49mmol; 60% in oil)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (38mg, 0. 0413mmol) および2, 2 – ビス (ジーpートリルホスフィノ) – 1, 1 – ビ ナフチル (67mg, 0. 099mmol) を加え、70℃で4時間撹拌した。反応液を室温ま で戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢 酸エチル系) で精製し、4 – (1 – フェニルーエトキシ) – ベンゾニトリル (159mg, 26 %) を無色油状物として得た。

次に、木素化アルミニウムリチウム(68mg,1.78mmol)のテトラヒドロフラン(5.0m L)溶液に、得られた4-(1-フェニルーエトキシ)ーベンゾニトリル(159mg,0.712 mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、加熱遷流下2時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(172mg,定量的)を黄色油状物として得た。

「0293」 製造例16. C-(6-フェノキシーピリジン-2-イル) - メチルアミン

2,6ージプロモビリジン(20g,84.4mmol)およびフェノール(7.94g,84.4mmol)のジメチルスルホキシド(200mL)溶液に、カリウムtertープトキシド(9.47g,84.4mmol)を加え、160℃で7時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、2ープロモー6ーフェノキシービリジン(19.6g,93%)を黄色固体として得た。次に、窒素雰囲気下、得られた2ープロモー6ーフェノキシービリジン(1.0g,4.0 mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(30mL)溶液にジンク シアニド(940mg,8.0 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(924mg,0.8 mmol)を加え、100℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残

WO 2006/016548 127 PCT/JP2005/014505

液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、6 ーフェノキシーピリジンー2ーカルボニトリル(524mg, 67%)を白色固体として得た。 さらに、得られた6ーフェノキシーピリジンー2ーカルボニトリル(100mg, 0.51mm ol)のメタノール(5.0mL)溶液に、10%パラジウムー炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で24時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物(65mg, 64%)を無色油状物として得た。

[0294] 製造例17. C-(5-(3-プロモフェ/キシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン 5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1. 79g, 11. 6mmol)および3-プロモフェノール(2. 00g, 11. 6mmol)のジメチルスルホキシド(22mL)溶液に炭酸カリウム(1. 76g, 12. 8mmol)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(2. 00g, 62%)を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(204mg,5.39mmol)のテトラヒドロフラン(10m L)溶液に、得られた5(3ープロモフェノキシ)ーチオフェンー2ーカルボニトリル(1.0 lg,3.59mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え、室温で2時間撹拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム(68mg,1.80mmol)を加え、さらに室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱プロモ体の混合物(740mg)を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に用いた。

[0295] <u>製造例18. Cー(5ー(3ーベンジルオキシーフェノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ー</u> メチルアミン

レゾルシノール(10g, 90. 8mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(100mL)溶液 に、炭酸カリウム(12. 6g, 90. 8mmol)およびベンジルブロミド(10. 8mL, 90. 8m mol)を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加 え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した WO 2006/016548 128 PCT/JP2005/014505

後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、3 ーペンジルオキシーフェノール(6.0g,33%)を薄茶色油状物として得た。

得られた3 - ベンジルオキシーフェノール(2. 6g, 13. 0mmol)および5 - ニトロチオフェンー2 - カルボニトリル(2. 0g, 13. 0mmol)のジメチルスホキシド(25mL)溶液に、炭酸カリウム(1. 98g, 14. 0mmol)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、5 - (3 - ベンジルオキシーフェノキシ) - チオフェンー2 - カルボニトリル(110mg, 2. 8%)を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(27mg,0.716mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 mL)溶液に、上記で得られた5-(3-ベンジルオキシーフェノキシ)ーチオフェン-2-カルボニトリル(110mg,0.358mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(80mg,72%)を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

[0296] 製造例19. (4-アミノメチルフェニル) - ベンジル-アミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtertープトキシド(7. 44g, 77. 4mmol)、トリス(ジベンジ リデンアセトン)ジパラジウム(0) (0. 38g, 0. 415mmol)およびracー2,2ーピス(ジ フェニルホスフィノ)ー1, 1ーピナフチル(0. 172g, 0. 277mmol)の混合物に、4ー プロモベンゾニトリル(10g, 55. 3mmol)およびペンジルアミン(11. 8g, 0. 11mol) のトルエン(100mL)溶液を加え、80℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した 後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4ーベンジルアミノーベンゾニトリル (11. 1g, 96%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(911mg,24.0mmol)のテトラヒドロフラン(60m L)溶液に、得られた4ーベンジルアミノーベンゾニトリル(2.0g,9.61mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化 WO 2006/016548 129 PCT/JP2005/014505

合物(2.0g, 定量的)を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の 反応へ用いた。

[0297] 製造例20. (4-アミノメチルーフェニル) -フェニルーアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtertープトキシド(7.44g,77.4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.38g,0.415mmol)およびrac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(0.172g,0.277mmol)の混合物に、4-プロモベンゾニトリル(10g,55.3mmol)およびベンジルアミン(6.5mL,0.11mol)のトルエン(100mL)溶液を加え、80℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フェニルアミノーベンゾニトリル(6.7g,63%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(1.17g,30.9mmol)のテトラヒドロフラン(60m L)溶液に、得られた4ーフェニルアミノーベンゾニトリル(2.0g,10.3mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で22時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(2.0g,98%)を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

[0298] 製造例21. (4-アミノメチルーベンジル) -フェニルアミン

4ーシアノベンズアルデヒド(10g, 76. 3mmol)およびアニリン(4. 48mL, 76. 3 mmol)のテトラヒドロフラン(370mL)溶液に、酢酸(21. 9mL, 0. 383mol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(32. 3g, 0. 153mol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4ーフェニルアミノメチルーベンゾニトリル)(5. 1g, 3 2%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(0.91g,24mmol)のテトラヒドロフラン(60mL) 溶液に、得られた4ーフェニルアミノメチルーベンゾニトリル(2.0g,9.61mmol)の テトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、窒温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢 酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記 化合物(1.98g,97%)を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次 の反応へ用いた。

[0299] 製造例22.5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(2g, 13mmol)、3ーフルオロフェノール(1.75g, 15.6mmol)および炭酸カリウム(3.6g, 26mmol)をジメチルスルホキンド(15mL)に懸濁し、室温で16時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(670mg, 3.1mmol, 23.5%)を油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) δ (ppm): 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08-7.26 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.49 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.81 (1H, d, J=4.0Hz).

[0300] 製造例23. C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例22に記載の5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(67 Omg, 3mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(460mg, 12mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をNHシリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(570mg, 2.42mmol, 80.7%)を褐色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{e}$) δ (ppm) : 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.66-6.70 (1H, m), 6.88-6.99 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8. 0Hz).

[0301] 製造例24. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(0.80g, 5.2mmol)、フェノール(1.0g, 10.4mmol)および炭酸カリウム(2.2g, 15.6mmol)をジメチルスルホキシド(30m L)に懸濁し、室温で15.5時間攪拌した。木と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を3回行った。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、5ーフェノキシチオフェンー2ーカルボニトリル(720mg, 3.6mmol, 69.2%)を無色油

状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(540mg, 14.4mmol)を加え、室温で30分機拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え 分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)にて精製し、標記化合物(570mg, 2.8mmol, 77.2%)を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₈) 8 (ppm): 2.34 (2H, brs), 3.78-3.82(2H, m), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.65-6.68 (1H, m), 7.04-7.14 (3H, m), 7.34-7.40(2H, m).

[0302] 製造例25,5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル

5ーニトローチオフェンー2ーカルボニトリル(1.5g, 9.7mmol)、フェノール(1.8g, 19.4mmol)および炭酸カリウム(4.0g, 29.1mmol)をジメチルスルホキシド(20m L)に懸濁し、60℃で50分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。 反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、 有機層の水洗を4回行った後、 有機層にNHシリカゲルを加え、 溶媒を減圧留去し吸着させ、 NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)にて精製し、 標記化合物(1.4g, 7.0 mmol, 72.1%)を落黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm) : 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=4.0Hz).

[0303] 製造例26. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例25に記載の5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル(1.4g, 7.0mm ol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.1g, 28mmol)を加え、室温で25分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1.29g, 6.3mmol, 89.9%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 1.92 (2H, brs), 3.74-3.80(2H, m), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62-6.66(1H, m), 7.02-7.14 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m).

[0304] 製造例27.5ー(4ーフルオロフェノキシ)チオフェンー2ーカルボニトリル 5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(2.0g.13mmol)、4ーフルオロフェノー ル(2.9g, 26mmol)および炭酸カリウム(5.4g, 39mmol)をジメチルスルホキシド(3 0mL)に懸濁し、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、 有機層の水洗を2回行った後、有機層をNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、標記化合物(3.7g, 4-フルオロフェノールを含む)を褐色油状物として得た

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm) : 6.68-6.76 (2H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m).

[0305] 製造例28、C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例27に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(4-フルオロフェノールを含む)(3.7g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.3g, 34mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(1.2g, 5, 4mmol)を褐色油状物として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR Spectrum (DMSO-d}_{\delta} \ \delta \ (\text{ppm}): 2.00 \ (2\text{H, brs}), 3.75-3.80 \ (2\text{H, m}), 6.4\\ 4-6.48 \ (1\text{H, m}), 6.62-6.67 \ (1\text{H, m}), 7.08-7.14 \ (2\text{H, m}), 7.16-7.24 \ (2\text{H, m}).$

[0306] 製造例29.5-m-トリルオキシーチオフェン-2-カルボニトリル

製造例27と同様の手法により、5-ニトローチオフェン-2-カルボニトリル(1.0g, 6.5mmol)および3-メチルフェノール(1.4g,13mmol)から標記化合物(960mg, 4.47mmol,68.7%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₃) & (ppm): 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz).

[0307] <u>製造例30. C - (5 - m - トリルオキシーチオフェンー 2 - イル) - メチルアミン</u> 製造例28と同様の手法により、製造例29に記載の5 - m - トリルオキシチオフェン

-2-カルボニトリル (960mg, 4. 47mmol)から標記化合物 (900mg, 4. 10mmol , 91, 7%)を赤褐色油状物として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d) $_{\delta}$ (ppm): 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.0 , 8.0Hz).

[0308] 製造例31.5-p-トリルオキシーチオフェン-2-カルボニトリル

製造例27と同じ手法により、5ーニトローチオフェンー2ーカルボニトリル(1.0g, 6.5mmol)および4ーメチルフェノール(1.4g, 13mmol)から標記化合物(1.0g, 4.65mmol, 71.5%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 6.69-6.71 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 6.24-6.28 (2H, m), 7.15-7.78 (1H, m).

「0309」 製造例32. C-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例28と同様の手法により、製造例31に記載の5-p-トリルオキシチオフェン -2-カルボニトリル(1.0g, 4.65mmol)から標記化合物(780mg, 3.56mmol, 76.5%)を赤褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 2.06 (2H, br), 2.22 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

[0310] 製造例33.2-(4-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオ キソラン

窒素気流下、2-(4-プロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.0g, 4.3mmol)、3-フルオロフェノール(0.95g, 8.6mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチルー3, 5-ヘプタンジオン(0.078g, 0.43mmol)、塩化銅(1)(0.21g, 2.7mmol)および炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)をNーメチルピロリドン(10mL)に懸濁し、120℃で4.5時間攪拌した。その懸濁液に2, 2, 6, 6-テトラメチルー3, 5-ヘプタンジオン(0.12g, 0.65mmol)を追加し、140℃でさらに8時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去しNHシリカゲルに反応物を吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンつ)いでヘキサン:酢酸エチルー30:

1)で精製し、標記化合物(280mg, 1, 05mmol, 24, 4%)を無色油状物として得た

0

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d) $_{6}$ $_{6}$ (ppm): 3.88-3.96 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.04-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0Hz), 7.35-7.42 (1H, m).

[0311] 製造例34.4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例33に記載の2-(4-(3-フルオロ-フェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ー[1,3]ジオキソラン(280mg, 1.05mmol)のメタノール(10mL)溶液にクエン酸水溶液(10mL)加え、室温で30分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(210mg, 0.95mmol, 90%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₂) δ (ppm): 6.88-7.03 (3H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.67(1H, d, J=1.6Hz), 7.88 (1H, d, J=1.6Hz), 9.86 (1H, s).

[0312] 製造例35. (Cー(4ー(3ーフルオロフェ/キシ)チオフェンー2ーイル)メチルアミン 製造例34に記載の4ー(3ーフルオロフェ/キシ)チオフェンー2ーカルバルデヒド(210mg, 0. 95mmol)を7Nアンモニア/メタノール(30mL)に溶解し、ラネーニッケ ル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて19時間攪拌した。反応液をセライトろ 過して、ラネーニッケルを除き、ろ液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリ カゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタ ノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0. 32mmol)を淡黄色油状物として 得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm) : 2.11(2H, brs), 3.82(2H, s), 6.75(1H, s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.33-7.41(1H, m).

[0313] 製造例36.2-(5-(4-フルオローベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオ キソラン

-75℃から-70℃に冷却した2-(5-ブロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジ オキソラン(1.8g, 7.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルリチウ ム(2.6Nへキサン溶液、3.3mL、8.47mmol)を滴下し、30分攪拌した。その反応 液に4-フルオロベンジルブロミド(1.1mL, 8.47mmol)を、-70℃以下に保ちな がら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)で精製し、標記化合物(560mg, 2.04mmol, 26.4%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₈) & (ppm): 3.84-3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

[0314] 製造例37.5-(4-フルオローベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例36に記載の2-(5-(4-フルオローベンジル)ーチオフェン-2-イル)ー [1,3]ジオキソラン(560mg, 2. 04mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(460mg, 2. 09mmol)を褐色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{g}$) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.29 -7.36 (2H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

[0315] <u>製造例38、C - (5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン</u> 製造例37に記載の5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (4 60mg, 2. 09mmol) に7Nアンモニア/メタノール(30mL) およびラネーニッケル (5 00mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。触媒をセライトろ過により 除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル:メタ ノール = 4:1) で精製し、標記化合物(70mg, 0. 316mol, 15. 1%)を油状物として 得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.58-6.80 (2H, m), 7.00-7.38 (4H, m).

[0316] 製造例39.5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒド

- 75℃から-70℃に冷却した2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5g, 36mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2, 44Nへキサン溶液、

15mL、39. 6mmol)を滴下し、1時間機件した。その溶液にベンジルプロミド(4. 7m L, 39. 6mmol)を一75℃から一70℃で滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1ついで6:1)で精製し、2ー(5ーベンジルーフランー2ーイル)ー[1,3]ジオキソラン(3. 8g, 16. 5mmol, 45. 9%)を黄色油状物として得た。得られた2ー(5ーベンジルーフランー2ーイル)ー[1,3]ジオキソラン(3. 8g, 16. 5mmol)をメタノール(15mL)、テトラヒドロフラン(10mL)および2N塩酸(15mL)の混合溶液に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(2. 5g, 13mmol)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 4.09 (2H, s), 6.45-6.48 (1H, m), 7.20 -7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=3.6Hz), 9.46 (1H, s).

[0317] 製造例40.2-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例36と同様の手法で、ベンジルブロミドから標記化合物(520mg, 2. 1mmol, 41.4%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 3.84-3.90 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.32 (5H, m).

[0318] 製造例41.5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例37と同様の手法で、製造例40に記載の2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(520mg,2.1mmol)から標記化合物(不純物を含む、460mg)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{\rm e}$) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=3.6Hz), 7.2 0-7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6Hz), 9.79 (1H, s).

[0319] <u>製造例42. C-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン</u>

製造例38と同様の手法で、製造例41に記載の5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド(不純物を含む、460mg, 2.27mmol)から標記化合物(270mg)を掲

WO 2006/016548 137 PCT/JP2005/014505

色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO- 1 d (ppm): 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65-6.72 (2H, m), 7.15-7.30 (5H, m).

[0320] 製造例43.2-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソ ラン

2-(5-プロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(7. 0g, 30mmol)の テトラヒドロフラン(40mL)溶液に、-75℃から-68℃でn-ブチルリチウム(2. 6N ヘキサン溶液、15. 6mL, 39mmol)を滴下し、20分攪拌した。その反応液に3-ク ロロベンジルプロミド(4. 3mL, 33mmol)を、-75℃から-68℃で滴下し、20分攪 拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを 加え分配し、溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1. 6g, 5. 7mmol, 19. 0%)を黄色油 状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 3.82-4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19-7.36 (4H, m).

- [0321] 製造例44.5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-カルバルデビド 製造例43に記載の2-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1 , 3]ジオキソラン(1.6g, 5.7mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(2 0mL)を加え、室温で20分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エ チルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 留去し、標記化合物(1.2g, 5.08mmol, 89.2%)を黄色油状物として得た。 「H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 4.25 (2H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.24 -7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d. l=3.6Hz), 9.80 (1H, s).
- [0322] 製造例45. Cー(5ー(3ークロローベンジル)ーチオフェン-2ーイル)ーメチルアミン 製造例44に記載の5ー(3ークロローベンジル)チオフェン-2ーカルバルデヒド(1 . 2g, 5. 08mmol)の7Nアンモニア/メタノール(40mL)溶液に、ラネーニッケル(2 g)を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒 を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸

エチルついで酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製して、標記化合物(740mg, 3. 12mmol, 61.4%)を褐色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) δ (ppm) : 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69-6.72 (2H, m), 7.18-7.34 (4H, m).

- [0323] 製造例46.5-(4-クロローフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド
 - 4-クロロフェノール(4.4g, 33.6mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液に 水素化ナトリウム(1.34g, 33.6mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌した。その反応液に5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(4.0g, 28mmol)を加え、室温で5分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を6回水洗した。溶媒を被圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=10:1ついで4:1)で精製して、標記化合物(3.3g, 14.9mmol, 53.0%)を黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d) $_{6}$ 6 (ppm): 5.89-5.93 (1H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 9.35-9.38 (1H, m).

- [0324] 製造例47. C (5 (4 クロローフェノキシ) フラン 2 イル) メチルアミン 製造例38と同様の手法により、製造例46に記載の5 - (4 - クロローフェノキシ) -フラン - 2 - カルバルデヒド(2.3g, 10.3mmol) から標記化合物(200mg, 0.90 mmol, 8.7%)を褐色油状物として得た。
 - 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) δ (ppm) : 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d, J=3.2Hz), 6.1 8 (1H, d, J=3.2Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m).
- [0325] 製造例48.5-フェノキシーフラン-2-カルバルデビド

製造例46と同様の手法により、フェノール(3.2g, 33.6mmol)および5ーニトロー フランー2ーカルバルデヒド(4.0g, 28mmol)から標記化合物(2.3g, 12.2mmol, 43.5%)を淡褐色油状物として得た。

- ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) & (ppm): 5.85 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.0Hz), 9.34 (1H, s).
- [0326] 製造例49. C-(5-フェノキシーフラン-2-イル)ーメチルアミン 製造例38と同様の手法により、製造例48に記載の5-フェノキシーフラン-2-カ

ルバルデヒド(1. 0g, 5. 3mmol)から標記化合物(250mg, 1. 32mmol, 24. 9%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_b) δ (ppm): 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.16-6.18 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m).

[0327] <u>製造例50.5-(3-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド</u>

製造例46と同様の手法のより、3-フルオロフェノール(1.9g, 16.8mmol)および5-ニトローフラン-2-カルバルデヒド(2.0g, 14mmol)から標記化合物(1.5g, 7.3mmol, 52.1%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 5.97-6.00 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=3.6Hz) 9.37 (1H, s).

- [0328] 製造例51、(5-(3-フルオローフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール
 製造例50に記載の5-(3-フルオローフェノキシ)-フラン-2-カルパルデヒド(
 1. 5g, 7. 3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(28
 Omg, 7. 3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え
 分配し、有機層を2回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1. 5g, 7. 2mmol)を淡黄色油状物として得た。

 「H-NMR Spectrum (DMSO-d_o)δ(ppm): 4.29(2H, d, J=6.0Hz), 5.17(1H, t, J=6.0Hz), 5.78-5.82(1H, m), 6.78-6.82(1H, m), 6.85-6.95(2H, m), 6.98-7.04(1H, m), 7.40-7.46(1H, m).
- [0329] <u>製造例52. 2-(5-(3-フルオローペンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジ</u> オキソラン

2-(5-ブロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(3. 0g, 13mmol)の テトラヒドロフラン(30mL)溶液に、-75℃から-69℃でn-ブチルリチウム(2. 44 Nヘキサン溶液、6. 4mL、16. 9mmol)を滴下し、17分撹拌した。その反応液に3 -フルオロベンジルブロミド(1. 7mL, 14. 3mmol)を、-75℃から-69℃で滴下 した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え 分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(478mg, 1.81mmol, 13.9%)を褐 色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d) $_{6}$ (ppm): 3.82-4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.30-7.37 (1H, m).

- [0330] 製造例53.5-(3-フルオローベンジル)ーチオフェン-2-カルバルデヒド 製造例52に記載の2-(5-(3-フルオローベンジル)チオフェン-2-イル)-[1 , 3]ジオキソラン(670mg, 2.53mmol)のメタノール(20mL)溶液に、飽和クエン酸 水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(485mg, 2.2mmol, 87.0%)を褐色油状物として得た。
 - ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 4.25 (2H, s), 7.03-7.18 (4H, m), 7.30 -7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 3.6Hz), 9.80 (1H, d, J=1.6Hz).
- [0331] <u>製造例54、2-(5-(3-クロロ-ベンジル)-プラン-2-イル)-[1、3]ジオキソラ</u> と

製造例36と同様の方法により、2-フラン-2-イル-[1, 3]ジオキソラン (5. 0g, 36mol) および3-クロロベンジルプロミド (5. 2mL, 39. 6mmol) から標記化合物 (1. 34g, 5. 07mmol, 14. 1%) を黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm) : 3.84-4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10 -6.12 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

- [0332] 製造例55.5 (3-クロローベンジル)フラン-2-カルバルデヒド 製造例37と同様の手法により、製造例54に記載の2-(5-(3-クロローベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(1.34g, 5.07mmol)から標記化合物 (1.03g, 4.68mmol, 82.1%)を黄色油状物として得た。 ¹H−NMR Spectrum (DMSO-d₆)δ(ppm): 4.11 (2H, s), 6.48-6.51 (1H, m), 7.20 -7.24 (1H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=3.2Hz), 9.46-9.49 (1H, m).
- [0333] 製造例56. C (5 (3 クロローベンジル) フラン 2 イル) メチルアミン 製造例38と同様の手法により、製造例55に記載の5 - (3 - クロローベンジル) - フ ラン - 2 - カルバルデヒド(1. 03g, 4. 68mmol)から標記化合物(690mg, 3. 12m

WO 2006/016548 141 PCT/JP2005/014505

mol, 66, 6%%)を黄色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₃) & (ppm): 1.90 (2H, brs), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.8Hz), 6.07 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16—7.20 (1H, m), 7.24—7.34 (3 H, m).

[0334] <u>製造例57.1ーベンジルー1Hーピロールー3ーカルバルデヒド</u>

2,5-ジメトキシーテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1g,6.25mmol)にベンジルアミン(540mg,5.00mmol)と酢酸(10mL)を加え、90℃で20分費拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で1回、水で2回洗浄し、シリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(800mg,4.3mmol,68.8%)を褐色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO-d₂) & (ppm): 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 7.24—7.37 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 9.6 3 (1H, s).

- [0335] 製造例58. 1 (3 フルオローベンジル) 1 H ピロール 3 カルバルデヒド 製造例57と同様の手法により、2,5 ジメトキシーテトラヒドロフラン 3 カルバル デヒド(2.6g,16mmol)および3 フルオロベンジルアミン(2.0g,16mmol)とから標記化合物(2.33g,11.4mmol,71.7%)を油状物として得た。

 「H NMR Spectrum (DMSO d) & (ppm):5.20(2H,s),6.44 6.48(1H,m),6.98 7.02(1H,m),7.07 7.17(3H,m),7.36 7.42(1H,m),7.74(1H,d,J=1.6Hz),9.63(1H,s).
- [0336] 製造例59. C (1 (3 フルオローベンジル) 1H ピロール 3 イル) メチ ルアミン

製造例58に記載の1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1.0g, 4.9mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。 触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル-2:1ついで1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(530mg, 2.5mmol, 53.0%)を褐色油状物として得

た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 3.50 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0Hz), 6.64 (1H, d, J=1.2Hz), 6.69-6.74 (1H, m), 6.92-7.10 (3H, m), 7.32-7. 38 (1H, m).

[0337] 製造例60. 1ーベング[1, 3]ジオキソールー5ーイルメチルー1Hーピロールー3ーカ ルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2,5ージメトキシーテトラヒドロフランー3ーカルバルデヒド(2.0g,12.5mmol)とCーベング[1,3]ジオキソールー5ーイルメチルアミン)(1.9g,12.5mmol)とから標記化合物(2.0g,8.7mmol,69.8%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) δ (ppm): 5.04 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.42-6.45 (1H, m), 6.80-7.00 (4H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 9.61 (1H, s).

[0338] 製造例61. C-(1-ベング[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル) -メチルアミン

製造例59と同様の手法により、製造例60に記載の1ーベング[1, 3]ジオキソール -5ーイルメチルー1Hーピロールー3ーカルバルデヒド(2. 0g, 8. 7mmol)から標 記化合物(1. 5g, 6. 5mmol, 74. 7%)を淡緑色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm) : 1.37 (2H, brs), 3.48 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.6Hz).

[0339] <u>製造例62. 1ーフェネチルー1Hーピロールー3ーカルバルデヒド</u>

製造例57と同様の手法により、2,5ージメトキシーテトラヒドロフランー3ーカルバルデヒド(1.0g,6.25mmol)およびフェネチルアミン(600mg,5.0mmol)から標記化合物(840mg,4.2mmol,84%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.03 (2H, t, J=7.2Hz), 4.19 (2H, t, J=7.2Hz), 6.38-6.42 (1H, m), 6.37-6.82 (1H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 9.57 (1H, s).

[0340] <u>製造例63.1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド</u>

製造例57と同様の手法により、2,5ージメトキシーテトラヒドロフランー3ーカルバル デヒド(3.0g,19mmol)および〇ーベンジルヒドロキシルアミン(2.3g,19mmol)から 標記化合物(500mg,2.5mmol,13.1%)を黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.24 (2H, s), 6.35-6.48 (1H, m), 7.05 -7.08 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.55 (1H, s).

- [0341] 製造例64. (1-ベンジルオキシー1H-ピロールー3-イル)-メタノール
 - 製造例63に記載の1ーベンジルオキシー1Hーピロールー3ーカルバルデヒド(50 0mg, 2. 5mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(7 5mg, 1. 97mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(168mg, 0.828mmol, 33. 1%)を無色油状物として得た。
 - ¹H NMR Spectrum (DMSO $\frac{1}{6}$) δ (ppm) : 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 4.60 (1H, t, J=5.6Hz), 5.10 (2H, s), 5.78 5.81 (1H, m), 6.75 6.78 (1H, m), 6.78 6.81 (1H, m), 7.37 7.42 (5H, m).
- [0342] 製造例65. (5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーチオフェン-2-イル)ー(5-メチ ルーチオフェン-2-イル)ーメタノール

2-(5-ブロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 0g, 17mmol)の テトラヒドロフラン(50mL)溶液に、-75℃から-70℃でローブチルリチウム(2. 44 Nヘキサン溶液、7. 4mL、17. 9mmol)を滴下し、10分撹拌した。さらに反応液に5 -メチルチオフェン-2-カルバルデヒド(2. 4g, 18. 7mmol)を、-75℃から-70 ℃で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ キサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(2. 0g, 7. 09mmol, 41. 7%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 3.88-4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 6.04-6.08 (1H, m), 6.43-6.46 (1H, m), 6.60-6.63 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, d, J=3.6Hz).

WO 2006/016548 144 PCT/JP2005/014505

[0343] <u>製造例66.5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-カル</u> パルデヒド

米冷下、ヨウ化ナトリウム(6. 4g, 42. 6mmol) およびトリメチルシリルクロリド(4. 6g, 42. 6mmol)をアセトニトリル(100mL)に懸濁し、製造例65に記載の(5-[1, 3] ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)ー(5-メチルーチオフェン-2-イル)ーメタノール(2. 0g, 7. 09mmol)を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、米冷した反応溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10. 6mL)およびチオ硫酸ナトリウム五水和物(530mg, 2. 13mmol)を水(5mL)に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(790mg, 3. 56mmol, 50. 2%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.62-6.67 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 9.83 (1H, s).

[0344] <u>製造例67.(5-(5-メチルーチオフェンー2-イルメチル)ーチオフェンー2-イル</u>)-メタノール

製造例66に記載の5 - (5 - メチルーチオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド(790mg, 3.56mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(41mg, 1.06mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物(640mg, 2.86mmol, 80.3%)を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.33 (1H, t, J=6.0Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 6.66-6.76 (3H, m).

[0345] 製造例68. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーチオフェン-2-イル) - (5-メチ ル-フラン-2-イル) - メタノール

製造例65と同様の手法のより、2-(5-プロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(4.0g,17mmol)および5-メチルーフラン-2-カルバルデヒド(1.9g,17mmol)から標記化合物(4.2g,16mmol)を赤褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d) δ (ppm) : 2.22 (3H, s), 3.89-3.96 (2H, m), 3.98 -4.06 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.96-6.02 (2H, m), 6.11-6.13 (1H, m), 6.22-6.24 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m).

[0346] <u>製造例69.5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバル</u> <u>デヒド</u>

製造例66と同様の手法により、製造例68に記載の5-[1, 3]ジオキンラン-2-4 ルーチオフェン-2-4イル)-(5-メチル-フラン-2-4イル)-メタノ-ル(4. 2g, 1 6mmol)から標記化合物(400mg, 1. 9mmol, 11. 8%)を褐色油状物として得た。 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_6$ δ (ppm): 2.21 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.98-6.02 (1 H, m), 6.12-6.14 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 9.82 (1H, s).

[0347] 製造例70、(5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メ タノール

製造例67と同様の手法により、製造例69に記載の5-(5-メチルーフラン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-カルバルデヒド(400mg, 1. 9mmol)から標記化合 物(210mg, 1. 0mmol, 52. 6%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 5.33 (1H, t, J=5.6Hz), 5.94-5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.70-6.77 (2H, m).

[0348] <u>製造例71、ペングフランー2ーイルー(5ー「1、3]ジオキソランー2ーイルーチオフェ</u> ンー2ーイル)-メタノール

製造例65と同様の手法により、2-(5-プロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6. 0g, 26mmol)およびベンゾフラン-2-カルバルデヒド(3. 8g, 26mmol)から標記化合物(7. 2g, 23. 8mmol, 91. 5%)を黄色油状物として得た。H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 3.88-4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, 3.6Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2Hz).

[0349] 製造例72. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン) - メタノール

製造例66と同様の手法により、製造例71に記載のベングフランー2ーイルー(5-[1,3]ジオキソランー2ーイルーチオフェンー2ーイル)ーメタノール(3.0g,9.9mm ol)から(ベンゾフランー2ーイルメチル)ーチオフェンー2ーカルバルデヒド(1.3g,5.4mol,54.5%)を褐色油状物として得た。この油状物(1.2g)を用いて製造例67と同様の手法により標記化合物(900mg,3.7mmol,68.5%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d) & (ppm): 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 5.36 (1H, t, J=5.6Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=3.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 7.17 -7.27 (2H. m), 7.50 (1H. d, J=8.0Hz), 7.56 (1H. d, J=7.2Hz).

[0350] <u>製造例73.1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド</u>

製造例57と同様の手法により、2,5ージメトキシーテトラヒドロフランー3ーカルバル デヒド(2.0g,12.5mmol)およびアニリン (930mg,10mmol)から標記化合物(1. 2.7.0mmol,70%)を褐色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 6.67-6.70 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

[0351] <u>製造例74. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン</u>

製造例59と同様の手法により、製造例73に記載の1-フェニル-1H-ピロール -3-カルバルデヒド(1.2g, 7.0mmol)から標記化合物(580mg, 3.37mmol, 48.1%)を淡緑色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_{6}) \ \delta \ (\text{ppm}) : 3.58 \ (2\text{H, s}), \ 6.19-6.22 \ (1\text{H, m}), \ 7.16 \\ -7.22 \ (2\text{H, m}), \ 7.24-7.28 \ (1\text{H, m}), \ 7.38-7.44 \ (2\text{H, m}), \ 7.47-7.52 \ (2\text{H, m}).$

[0352] 製造例75. (3-フェノキシーベンジル) - カルバミックアシッド フェニルエステル 製造例4に記載された3-フェノキシベンジルアミン(0.5g, 2.5mmol) およびトリ エチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)をフェニル クロロホルメート(0.29mL, 2.3mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮し、標記化合物(0.7g, 2.2mmol.88%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO- $_{a}$) δ (ppm) : 4.24 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.87-7.49 (14)

WO 2006/016548 147 PCT/JP2005/014505

H, m), 8.29 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0353] 製造例76.5-(2,4-ジフルオローフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2,4ージフルオロフェノール(6.54mL, 68.0mmol)のジメチルスルホキシド(7 0mL)溶液に、水素化ナトリウム(4534mg, 68.0mmol,60% in oil)を加え40 分攪拌した。反応液に5ーニトロー2ーフラアルデヒド(8000mg, 56.7mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4134mg,18.44mmol, 33%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 5.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 9.40 (1H, s).

[0354] <u>製造例77、C-(5-(2、4-ジフルオロ-フェ/キシ)-フラン-2-イル)-メチル</u> アミン

5-(2,4-ジフルオローフェノキシ)ーフラン-2-カルバルデヒド(2060mg,9.19mmol)の7Nアンモニア/メタノール溶液(100mL)溶液に、ラネーニッケル(5.9g)を加え、水素雰囲気下、室温にて24時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(1814mg,88.06mmol,87.7%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) & (ppm): 1.70 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=3.2Hz), 6.13 (1H, d, J=3.2Hz), 7.05-7.22 (1H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.43-7.50(1H, m).

[0355] 製造例78.5-(2,5-ジフルオローフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2,5ージフルオロフェノール(3360mg, 25.83mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1032mg, 25.83mmol,60% in oil)を加え1時間攪拌した。反応液に5ープロモー2ーフラアルデヒド(3826mg, 21.52mmol)を加え、60℃で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後

WO 2006/016548 148 PCT/JP2005/014505

、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (1104mg, 4.92mmol, 22.9%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 5.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.93 - 7.04 (2H, m), 7.15 - 7.22(1H, m), 7.24 (1H, d, J=3.6Hz), 9.43 (1H, s).

[0356] 製造例79. C-(5-(2, 5-ジフルオローフェノキシ) - フラン-2-イル) - メチル アミン

製造例77と同様の手法により、5-(2,5-ジフルオローフェノキシ) - フラン-2-カルバルデヒド(2402mg, 11.65mmol)から標記化合物(2353mg, 10.50mmol,97%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) & (ppm): 1.72 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.17 (1H, d, J=3.2Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m).

[0357] 製造例80.2-ベンジルオキシーチオフェン

水冷下、ベンジルアルコール(3.45mL, 33.3mmol)の1,2ージメトキシエタン(80mL)溶液に、nープチルリチウム(2.6Mへキサン溶液,13.5mL, 33.3mmol)を滴下し、10分攪拌した。塩化銅(1)(5210mg, 49.45mmol)を加え、氷冷下10分攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。さらに2ーヨードチオフェン(4995mg, 23.78mmol)およびピリジン320mLを加え、加熱還流下、13時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(420mg, 2.21mmol, 9.5%)を得た。

'H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm) : 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 6. 57 (1H, dd, J=1.6, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=4.0, 5.6Hz), 7.30—7.47 (5H, m).

[0358] 製造例81.5-ベンジルオキシーチオフェン-2-カルボニトリル

窒素雰囲気下、2ーベンジルオキシーチオフェン(184mg, 0.967mmol)のジェチルエーテル(4mL)溶液に、−78℃にてnーブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 0.47mL, 1.16mmol)を加えた後、氷冷下で1.5時間攪拌した。再び−78℃に冷却し、N.Nージメチルホルムアミド(487 u.l. 4.84mmol)を加え、室温に

昇温しながら45分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧濃縮し、5ーベンジルオキシーチオフェンー2ーカルバルデヒド(171mg)を得た。

得られた5ーベンジルオキシーチオフェンー2ーカルバルデヒド(171mg)をN, N ージメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、ピリジン(82μl, 1.02mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(65mg, 0.94mmol)を加え、60℃で30分攪拌した後、氷冷し1, 1'ーカルボニルジイミダゾール(635mg, 3.92mmol)を加え、再度60℃に昇温して35分攪拌し、トリエチルアミン(272μl, 1.96mmol)を加えさらに30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(30mg, 0.14mmol, 14%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm) : 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32 (1 H, d, J=4.0Hz), 7.38-7.48 (5H, m).

[0359] <u>製造例82. 2-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキ</u> ソラン

窒素雰囲気下、-78℃に冷却した2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン(8272mg,59.03mmol)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.66Mへキサン溶液,25.5mL,67.88mmol)を滴下し、10分攪拌した。この溶液に3-フルオロベンジルプロミド(14.50g,76.73mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を滴下し、-78℃で1時間、室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物と原料である2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)を得た。

[0360] 製造例83.5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキランおよび
2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)のメタノール(80mL)溶液に、シュウ酸(22g,115mmol)の水溶液(80mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4084mg,20.0mmol,34%)を得た。

- 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm) :4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7. 10 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s).
- [0361] 製造例84. C-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン 製造例77と同様の手法により、5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-カル バルデヒド(4084mg , 20. 0mmol)から標記化合物(4104mg, 20. 0mmol, 100%)を得た。
 - ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_{ϕ}) δ (ppm) : 1.60 (2H, brs), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97-6.11 (2H, m), 6.82-7.15 (3H, m), 7.20-7.41 (1H, m).
- [0362] 製造例85. 2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン

1H-1, 2, 3ートリアゾール (2000mg, 28.96mmol)のN, Nージメチルホルムアミド (60mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1159mg, 28.96mmol, 60% in oil)を加え30分攪拌した。この中にNー(3ープロモプロピル)フタルイミド (7057mg, 26.32mmol) およびヨウ化カリウム (431mg, 2.63mmol)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン一酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(3526mg, 13.75mmol, 47%)を得た。

- ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19-2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.8H z), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 7.74 (2H, s), 7.80-7.89 (4H, m).
- [0363] 製造例86.3-[1,2,3]トリアゾール-2-イループロピルアミン

2-(3-[1,2,3]トリアゾール-2-(1)ーインインドール-1,3-(1)オン (1782mg, 6.95mmol)のメタノールーテトラヒドロフラン混合溶液 (5:4,27mL)に、ヒドラジン一水和物 (371 μ l, 7.65mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール (8mL)を加え、さらに加熱還流下、3.25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルーメタノール系) により精製し、標記化合物 (491mg, 1.36mmol, 19.6%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) 6 (ppm): 1.85-1.93 (2H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 4.42-4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

[0364] 製造例87.3-ベンジルアミノーベンゾニトリル

3 ープロモーベンゾニトリル (500mg, 2. 75mmol)、ベンジルアミン (360 μ l, 3. 3 0mmol)、2, 2ービス (ジフェニルホスフィノ) ー 1, 1' ービナフチル (8. 6mg, 14μ mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (19mg, 21μ mol) およびナトリウム tert ープトキシド (370mg, 3. 85mmol) をトルエン (10mL) に懸濁し、窒素雰囲気下、80°Cで22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製し、標記化合物 (331mg, 1. 59mmol, 58%) を淡黄色油状物として得た。 1 HーNMR Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79 —6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt, J=1.2, 7.7Hz), 7.22 (1H, t, J=8.1Hz), 7.29 —7.39 (5H, m).

[0365] 製造例88.4ーフェニルアミノーベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4ープロモーベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol) およびフェニルアミン(300 μ l, 3. 30mmol)から標記化合物(460mg, 2. 37mmol , 86%)を白色固体として得た。

 $^{1}\text{H}-\text{NMR Spectrum (CDCl}_{3}) \ \delta \ (\text{ppm}) : 6.04 \ (1\text{H}, \text{ s}), 6.97 \ (2\text{H}, \text{ d}, \text{ J}=8.8\text{Hz}), 7.12 \ (1\text{H}, \text{ t}, \text{ J}=7.3\text{Hz}), 7.17 \ (2\text{H}, \text{ d}, \text{ J}=7.7\text{Hz}), 7.36 \ (2\text{H}, \text{ t}, \text{ J}=7.5\text{Hz}), 7.48 \ (2\text{H}, \text{ d}, \text{ J}=8.8\text{Hz}).$

[0366] 製造例89.4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4ープロモーベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol) およびベンジルアミン(360 µ 1, 3. 30mmol)から標記化合物(472mg, 2. 27mmo 1,83%)を淡黄色固体として得た。

.64 (1H, s).

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.38 (2H, d, J=5.5Hz), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 – 7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8Hz).

[0367] 製造例90.2-(3-ブロモーフェニル)-[1,3]ジオキソラン

3ープロモベンズアルデヒド(4.00g, 21.6mmol)、エタンー1, 2ージオール(6.03mL, 108mmol)、トルエンー4ースルホニックアシッド 一水和物(186mg, 1.08mmol)をトルエン(80mL)に溶解し、加熱環流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4.79g, 20.9mmol, 97%)を無色油状物として得た。

「HーNMR Spectrum (CDCl₂) δ (ppm): 4.02−4.05 (2H, m), 4.07−4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23−7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, 1=7.7Hz), 7.49 (1H, dt, 1=1.1, 7.1Hz), 7

[0368] 製造例91、2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1、3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、製造例90に記載の2-(3-ブロモーフェニル)ー[1,3]ジオキソラン(515mg,2.25mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、-78℃でnープチルリチウム(2.47Mへキサン溶液,1.64mL,4.05mmol)を加え、15分攪拌した後、ジフェニル ジスルフィド(540mg,2.48mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(402mg,1.56mmol,69%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.01-4.06 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 5.7 6 (1H, s), 7.22-7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

[0369] 製造例92.3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド

製造例91に記載の2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1, 3]ジオキソラン(396mg, 1. 53mmol)をエタノール(5mL)、水(5mL)、下トラヒドロフラン(5mL)

WO 2006/016548 153 PCT/JP2005/014505

および硫酸(1mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(323mg, 1.51mmol, 98%)を無色油状物として得た。

「H−NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 7.31−7.39 (3H, m), 7.41−7.50 (3H, m), 7.5

[0370] 製造例93. (3-フェニルスルファニル-フェニル) - メタノール

2 (1H, d, J=7.9Hz), 7.71 (1H, d, J=7.3Hz), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s).

製造例92に記載の3-フェニルスルファニルーベンズアルデヒド(321mg, 1. 49 mmol)をエタノール(6mL)に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(113mg, 2. 9 8mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(220mg, 1. 02mmol, 68%)を無色油状物として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18-7.37 (9H, m),

[0371] <u>製造例94、2 - (3 - フェニルスルファニル - ベンジル) - イソインドール - 1、3 - ジ</u>オン

製造例93に記載の(3-フェニルスルファニルーフェニル) ーメタノール(212mg, 0.980mmol)、フタルイミド(144mg, 0.980mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(170 µl, 1.08mmol)およびトリフェニルホスフィン(308mg, 1.18mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(124mg, 0.359mmol, 37%)を白色固体で得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 7.17-7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz).

WO 2006/016548 154 PCT/JP2005/014505

[0372] 製造例95.3-フェニルスルファニルーベンジルアミン

製造例94に記載の2-(3-フェニルスルファニルーベンジル)ーイソインドールー1,3-ジオン(123mg,0.356mmol)をエタノール(3mL)に溶解させ、0℃でヒドラジンー水和物(518μl,10.7mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(75mg,0.35mmol,98%)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm): 3.83 (2H, s), 7.19-7.36 (9H, m).

[0373] 製造例96.2-(4-ブロモーフェニル)-[1,3]ジオキソラン

7 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz),

4ープロモーベンズアルデヒド(4.00g, 21.6mmol)、エタンー1, 2ージオール(6.03mL, 108mmol)およびトルエンー4ースルホニックアシッド 一水和物(186mg, 1.08mmol)をトルエン(80mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4.66g, 20.3mmol, 94%)を無色油状物として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl₃)δ (ppm): 4.01−4.05 (2H, m), 4.07−4.13 (2H, m), 5.7

[0374] <u>製造例97.2-(4-ペンジルスルファニルーフェニル)-[1,3]ジオキソラン</u> 製造例91と同様の手法により、製造例96に記載の2-(4-プロモーフェニル)-[1,3]ジオキソラン(1.00g, 4.37mmol)およびペンジル ジスルフィド(1.18g, 4.81mmol)から標記化合物(568mg, 2.09mmol,48%)を白色固体で得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃)δ (ppm):4.02-4.04 (2H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 4.1

3 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.23-7.27 (1H, m), 7.28-7.32 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz).

[0375] 製造例98.4ーベンジルスルファニルーベンズアルデヒド 製造例92と同様の手法により、製造例97に記載の2ー(4ーベンジルスルファニル - フェニル) - [1, 3]ジオキソラン (568mg, 2. 09mmol)から標記化合物 (462mg, 2. 02mmol, 97%)を白色周体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 4.24 (2H, s), 7.26-7.40 (7H, m), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 9.92 (1H, s).

[0376] 製造例99. (4-ベンジルスルファニル-フェニル) - メタノール

製造例93と同様の手法により、製造例98に記載の4ーペンジルスルファニルーベンズアルデヒド(462mg, 2.02mmol)から標記化合物(406mg, 1.76mmol, 87%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) 3 (ppm) : 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=4.4Hz), 7.20-7. 35 (8H, m), 7.37 (1H, d, J=4.4Hz).

[0377] <u>製造例100、2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1、3-</u> ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例99に記載の(4ーベンジルスルファニル) ーメタノール(406mg, 1. 76mmol)から標記化合物(563mg, 1. 57mmol, 89%)を 白色周体として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm) : 4.09 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.20—7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.1Hz), 7.71 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz), 7.84 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz).

[0378] 製造例101.4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例100に記載の2-(4-ベンジルスルファニルーベンジル) -イソインドール-1,3-ジオン(563mg,1.57mmol)から標記化合物(260mg,1.13mmol,72%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.20 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.32 (7H, m).

[0379] 製造例102. (5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イル)ーメタノール

アセティックアシッド 5 - ホルミルーフランー2 - イルメチルエステル(2.00g, 11.9mmol)、アニリン(1.63mL, 17.9mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.04g, 23.8mmol)を、0℃でテトラヒドロフラン(40mL)および酢酸(1mL)

の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間機拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、アセティック アシッド 5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリン の混合物(2.91g)を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5-フェニルアミノメチル・フラン・2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物(2.91g)ならびに炭酸カリウム(3.28g,23.7mmol)をメタノール(60mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1.99g,9.79mmol,82%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.04 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.19 (1H, d, J=3.1Hz), 6.23 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

[0380] 製造例103、2-(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチル) - イソインドー ル-1、3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例102に記載の(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イル) - メタノール(1.58g, 7.77mmol)から標記化合物(603mg, 1.8 1mmol, 23%)を淡黄色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.28 (1H, d, J=3.1Hz), 6.63 (2H, d, J=7.5Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3Hz), 7.14 (2H, t, J=7.3Hz), 7.72 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.87 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz).

[0381] 製造例104. (5ーアミノメチルーフランー2ーイルメチル) ーフェニルーアミン 製造例95と同様の手法により、製造例103に記載の2ー(5ーフェニルアミノメチル ーフランー2ーイルメチル) ーイソインドールー1,3ージオン(251mg,0.755mmol

)から標記化合物(92mg, 0. 46mmol, 60%)を淡黄色油状物として得た。

¹H – NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.15 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.7Hz), 6.74 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

[0382] 製造例105. (2-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル) -フェニルアミン

5-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-カルバルデヒド(2. 03g, 12. 1m mol)、トリメチルスルホニウムプロミド(1. 90g, 12. 1mmol)および水酸化カリウム(779mg, 13. 9mmol)をアセトニトリル(75mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(2. 25g)を淡黄色油状物として得た。

得られた2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(2.25g) およびシリカゲル(5.00g)を酢酸エチル(40mL)に懸濁し、室温で6.5時間攪拌した。 反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1.57g)を黄色油状物として得た。

次に、得られた(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1. 57g)、アニリン(0. 94mL, 10. 3mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3. 76g, 17. 2mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(30mL)および酢酸(1 mL)の混合溶液に懸濁させ、室温で19時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(453mg, 1. 75 mmol, 14%)を褐色油状物として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8Hz), 3.99 −4.06 (2H, m), 4.10 −4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=3.3Hz), 6.37 (1H, d, J=3.1Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

[0383] 製造例106.5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド

WO 2006/016548 158 PCT/JP2005/014505

製造例44と同様の手法により、製造例105に記載の(2-(5-[1,3]ジオキソラン -2-イルーフラン-2-イル) -フェニルアミン(453mg, 1.75mmol) から標記化合物(314mg, 1.46mmol)を淡褐色油状物として得た。 'H-NMR Spectrum (CDCL) & (npm): 3 05 (2H. t. 1=6 8Hz), 3 53 (2H. t. 1=6 8Hz).

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 3.53 (2H, t, J=6.8Hz), 6.33 (1H, d, J=3.5Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17-7. 21 (3H, m), 9.55 (1H, s).

- [0384] 製造例107. (2-(5-アミノメチルーフラン-2-イル) エチル) フェニルアミン 製造例45と同様の手法により、製造例106に記載の5-(2-フェニルアミノーエチル) - フラン-2-カルバルデヒド(150mg, 0. 697mmol)から標記化合物(117mg, 0. 541mmol, 78%)を淡黄色油状物として得た。
 - ¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.1Hz), 6.04 (1H, d, J=2.9Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).
- [0385] 製造例108. 2-(4-プロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン
 4-プロモーチオフェン-2-カルバルデヒド(9. 24g, 48. 4mmol)、エタン-1,
 2-ジオール(13. 5mL, 242mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド 一水和
 物(416mg, 2. 42mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、加熱還流下、1. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出
 し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧
 留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(11. 8g, 定量的)を白色固体として得た。
 - $^1\text{H}-\text{NMR Spectrum (CDCl}_{\frac{3}{2}}\delta \text{ (ppm)}: 4.02-4.04 \text{ (2H, m)}, 4.09-4.11 \text{ (2H, m)}, 6.07 \text{ (1H, s)}, 7.08 \text{ (1H, dd, J=0.73, 1.5Hz)}, 7.22 \text{ (1H, d, J=1.5Hz)}.$
- [0386] 製造法109.2-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン
 製造例33と同様の手法により、製造例108に記載の2-(4-プロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(6.96g,29.6mmol)およびフェノール(6.60g,71.0mmol)から標記化合物(5.40g,21.7mmol,73%)を該黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 4.00-4.04 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 6.0 4 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=1.7Hz), 6.94 (1H, d, J=1.7Hz), 7.04 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.32 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

[0387] 製造例110.4-フェノキシーチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例34と同様の手法により、製造例109に記載の2-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(500mg,2.01mmol)から標記化合物(183mg,0.896mmol,44%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 7.04 (1H, dd, J=1.3, 1.6Hz), 7.07 (2H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 7.16 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.35 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 9.84 (1H, s).

[0388] 製造例111. C-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン

製造例35と同様の手法により、製造例110に記載の4-フェノキシーチオフェンー 2-カルバルデビド(183mg, 0. 896mmol)から標記化合物(94mg, 0. 458mmol, 51%)を淡黄色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.99 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.69—6. 70 (1H, m), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 7.7Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (2H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

[0389] 製造例112.5-オキソー2.5-ジセドローインキサゾールー4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

2ーエトキシメチレンーマロニックアシッド ジエチルエステル(5.00g, 23.1mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.01g, 57.8mmol)およびトリエチルアミン(8.06m L, 57.8mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、室温で17時間攪拌した後、加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1N塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取し、標記化合物(2.39g, 15.2mmol, 66%)の塩酸塩を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃)δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 4.08 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=6.8Hz).

[0390] 製造例113.5-オキソー2-フェノキシチオカルボニルー2,5-ジヒドローイソキサ

WO 2006/016548 160 PCT/JP2005/014505

ゾールー4ーカルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例112に記載の5ーオキソー2, 5ージヒドローイソキサゾールー4ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(1.00g, 5.17mmol)、フェニル クロロチオノホルメート(786 μ l, 5.69mmol)およびピリジン(919 μ l, 11.4mmol)を0℃でトルエン(20mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応溶液に水を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1.66g, 5.66mmol, 定量的)を淡黄色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (2H, dd, J=1.3, 8.6Hz), 7.38 (1H, t, J=7.1Hz), 7.49 (2H, dd, J=7.1, 8.8Hz), 9. 30 (1H, s).

[0391] <u>製造例114、2ーフェノキシーチアゾールー5ーカルボキシリックアシッド</u> エチルエス テル

製造例113に記載の5ーオキソー2ーフェノキシチオカルボニルー2, 5ージとドローイソキサゾールー4ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(500mg, 2. 01mm ol)をアセトン(500mL)に溶解し、室温で30分光(300nm)を照射した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(384mg, 1. 54mmol, 90%)を淡黄色油状物として得た。

「HーNMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.47 (2H, dd, J=7.5, 8.4Hz), 7.90 (1H, s).

[0392] 製造例115. (2-フェノキシーチアゾールー5-イル)ーメタノール

製造例114に記載の2ーフェノキシーチアゾールー5ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(384mg, 1. 54mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、0℃で 水素化アルミニウムリチウム(292mg, 7. 70mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した 後、0℃で水(292 μ1)、5N水酸化ナトリウム水溶液(292 μ1)、水(876 μ1)を順次 加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、標記化合物(270mg, 1.30mmol, 85%)を白色固体として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 7.13 (1H, s), 7.25-7. 29 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m).

[0393] <u>製造例116.2-(2-フェノキシーチアゾールー5-イルメチル) - イソインドールー</u> 1、3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例115に記載の(2-フェノキシーチアゾール -5-イル) -メタノール(270mg, 1. 30mmol)から標記化合物(131mg, 0. 389 mmol, 30%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.89 (2H, s), 7.21-7.28 (4H, m), 7.40 (2H, t, J=8.0Hz), 7.73 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz).

[0394] 製造例117. C-(2-フェノキシーチアゾール-5-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例116に記載の2-(2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル) - イソインドール-1, 3-ジオン(131mg, 0. 389mmol)から標記化合物(63mg, 0. 31mmol, 78%)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}^{2}$) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 7.03 (1H, ι, J=1.1Hz), 7.25-7. 28 (3H, m), 7.39-7.43 (2H, m).

[0395] 製造例118.4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル

4ードロキシー2ーフルオローベンゾニトリル(1.0g, 7.3mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(15mL)溶液に、炭酸カリウム(2.0g, 15mmol)およびベンジルブロミド(0.87mL, 7.3mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標記化合物(1.5g, 6.7mmol, 92%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 11.0Hz), 6.83 (1H, ddd, J=0.6, 2.4, 8.8Hz), 7.37-7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

[0396] 製造例119. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーベンゾニトリル 4-ホルミルーベンゾニトリル(3. 00g, 22. 9mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6 . 38mL. 115mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド 一水和物(197mg 、1. 15mmol)をトルエン(60mL)に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3. 78g, 21. 6mmol, 94%)を白色周体として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl₂) δ (ppm): 4.04−4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz).

[0397] 製造例120.4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン

製造例119に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イルーベンゾニトリル(3. 78g, 2 1. 6mmol)をテトラヒドロフラン(76mL)に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム (4. 09g, 108mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水(4. 09mL)、5 N水酸化ナトリウム水溶液(4. 09mL)、水(12. 3mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物(3. 92g, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 3.89 (2H, s), 4.03-4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=7.9Hz), 7.46 (2H, d, J=8.1Hz).

[0398] 製造例121.5-(3-クロローフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

5ーニトローチオフェンー2ーカルボニトリル(5.00g, 32.5mmol)、3ークロローフェノール(6.90mL, 65.0mmol)および炭酸カリウム(13.4g, 97.5mmol)をジメチルスルホキシド(50mL)に懸濁し、60℃で4時間攪拌した。反応液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(5.56g, 23.6mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.49 (1H, d, J=4.2Hz), 7.04 (1H, ddd, J=0.92, 2.4, 8.2Hz), 7.15 (1H, t, J=2.2Hz), 7.22 (1H, ddd, J=0.92, 2.0, 8.1Hz), 7.33 (1H, t, J=8.2Hz), 7.4 (1H, d, J=4.2Hz).

[0399] 製造例122.2-(5-(2-フルオローベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジ

WO 2006/016548 163 PCT/JP2005/014505

オキソラン

製造例36と同様の手法により、2-(5-プロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(8.00g,30.4mmol)および1-プロモメチル-2-フルオローベンゼン(4.48mL,36.5mmol)から標記化合物(4.33g,16.4mmol,54%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97-4.03 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.1 4 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 6.98 (1H, d, J=3.9Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m).

[0400] 製造例123.5-(2-フルオローベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例122に記載の2-(5-(2-フルオローベンジル) -チオフェン-2-イル) -[1,3]ジオキソラン(4.33g, 16.4mmol)をメタノール(40mL)および水(10mL) の混合溶媒に溶解し、1N塩酸(20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に 0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.54g, 16.1mmol, 98%)を淡黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=3.8Hz), 7.05-7. 13 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=3.8Hz), 9.81 (1H, s).

[0401] 製造例124. (5—(2—フルオローベンジル) — チオフェン — 2 — イル) — メタノール 製造例123に記載の5 — (2—フルオローベンジル) — チオフェン — 2 — カルバルデ ヒド(2.81g, 12.7mmol)をエタノール(40mL)に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナト リウム(964mg, 25.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0℃で水を 加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン :酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(2.10g, 9.45mmol, 74%)を無色油 状物として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.02 − 7.10 (2H, m), 7.19 − 7.26 (2H, m).

[0402] 製造例125. 2-(5-(2-フルオローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イ ソインドール-1. 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例124に記載の(5-(2-フルオローベンジル))-チオフェン-2-イル)-メタノール(2.10g, 9.44mmol)から標記化合物(1.49g, 4.24mmol, 45%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=3.5Hz), 6.99 - 7.08 (2H, m), 7.12 - 7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz), 7.84 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz).

[0403] 製造例126. C-(5-(2-フルオローベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例125に記載の2ー(5ー(2ーフルオローベンジル)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーイソインドールー1,3ージオン(1.49g,4.24mmol)から標記化合物(901mg,4.07mmol,96%)を淡黄色油状物として得た

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.5Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m).

[0404] 製造例127. (5 - プロモー4 - フェノキシーチオフェン - 2 - イル) - メタノール 製造例109に記載の2 - (4 - フェノキシーチオフェン - 2 - イル) - [1, 3]ジオキソ ラン(4.88g, 19.7mmol)およびN - プロモスクシンイミド(3.85g, 21.7mmol) をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液に飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル ろ過することで2 - (5 - プロモー4 - フェノキシーチオフェン - 2 - イル) - [1, 3]ジオ キソラン(5.48g)を務黄色油状物として得た。

続いて製造例34と同様の手法により、2-(5-プロモー4-フェノキシーチオフェ ン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(5. 48g)から5-プロモー4-フェノキシーチオ フェン-2-カルバルデヒド(3. 11e)を無色油状物として得た。

続いて製造例93と同様の手法により、5-ブロモー4-フェノキシーチオフェン-2

- カルバルデは(3. 11g, 11. 0mmol)から標記化合物(2. 76g, 9. 68mmol, 8 8%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₂) 6 (ppm): 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd, J=1. 1, 8.8Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.5Hz), 7.29—7.34 (2H, m).

[0405] 製造例128.2-(5-プロモー4-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - イソイ ンドール-1、3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例127に記載の(5 - プロモー4 - フェノキシー チオフェンー2 - イル) - メタノール(2.71g, 9.50mmol)から標記化合物(2.66g, 6.42mmol,68%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd, J=1. 1, 8.8Hz), 7.08 (1H, $_{1}$, J=7.5Hz), 7.30 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 7.70-7.76 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m).

[0406] 製造例129、C - (5-プロモ-4-フェノキシーチオフェン-2-イル) - メチルアミ と

製造例95と同様の手法により、製造例128に記載の2-(5-プロモー4-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) --イソインドール-1, 3-ジエン(2.66g, 6.42mmol)から標記化合物(1.62g, 5.70mmol, 89%)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3^3$) δ (ppm): 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t, J=1.1Hz), 6.97 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.08 (1H, tt, J=1.1, 7.5Hz), 7.31 (2H, dd, J=7.5, 8.8Hz).

[0407] <u>製造例130.3-アミノメチルフェノール</u>

製造例38と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.0g, 24mmol) から標記化合物(2.9g, 24mmol, 97%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) 8 (ppm) : 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.5Hz), 6.6 8-6.70 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m).

[0408] 製造例131.1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン(4. 4g, 21. 3mmol)、1-エトキシビニル(トリn -ブチル)チン(10g, 27. 69mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラ ジウム(II)(1. 2g, 1. 7 mmol)をトルエン(120mL)に溶解させ、80℃で7時間攪拌し WO 2006/016548 166 PCT/JP2005/014505

た。室温下、反応裕液に5M塩酸(30mL)およびテトラヒドロフラン(150 mL)を加え1 5時間機拌した。反応液を細紛した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)に注ぎ、pH8-9に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物(16.8g)の残渣を得た。これに酢酸エチル(20mL)を加え溶解後、シリカゲル(80mL)を加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5ついでヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、黄色固形物(4.16g)を得た。この黄色固形物を酢酸エチル(100mL)に溶解後、1M塩酸(70,50mL)で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物(2.98g17.4mmol,77%)を黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (Acetone-d₈) δ (ppm) : 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50-8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

[0409] 製造例132.4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシーベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3,4ージヒドロキシーベンゾニトリル(1.36g,10mmol)およびカリウムtertープトキシド(1.5g,13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、室温下ベンジルクロリド(1.5mL,13mmol)を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル(100mL)を少しずつ加え吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて4ーベンジルオキシー3ーヒドロキシーベンゾニトリル(2.38g)の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=90:10ついで85:15)にて精製し、4ーベンジルオキシー3ーヒドロキシーベンゾニトリル(0.588g,2,61mmol,24,8%)を淡黄色周形物として得た。

窒素雰囲気下、得られた4ーベンジルオキシー3ーヒドロキシーベンゾニトリル(300 mg, 1.33mmol)およびカリウムtertープトキシド(300mg, 2.66mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、氷冷慢拌下、クロロメチル メチル エーテル(0.204

WO 2006/016548 167 PCT/JP2005/014505

mL, 2. 66mmol)を少しずつ加え、2日間機件した。反応溶液にNHシリカゲル(25mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、標記化合物(306mg, 0. 829mmol, 85. 3%)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR Spectrum (Acetone-d}_{6}) \ \delta \ (\text{ppm}) \ :3.46(3\text{H, s}), \ 5.26(2\text{H, s}), \ 5.27(2\text{H,s}), \ 7.26(1\text{H, d}, \ J=8.4 \ Hz), \ 7.36-7.44(4\text{H, m}), \ 7.45(1\text{H, d}, \ J=2.4 \ Hz), \ 7.50-7.53(2\text{H, m}).$

[0410] 製造例133.3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3ード「ロキシベングニトリル(1.19g, 10mmol) および4ープロモー2ーメチルー2ープテン(1.66g, 10mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(5mL) に溶解し、炭酸カリウム(1.66g, 12mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(1.71g, 10mmol, 99.4%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 7.13(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz).

[0411] 製造例134.3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン

製造例133に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)ーベンゾニトリル(1.7 lg, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.57g, 15mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌を続けた。反応液を水冷後、水(0.6mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)、水(1.8 mL)の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1.50g, 8.52mmol, 85.2%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.77(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 6.87(1H, s), 7.23(1H, t, J=8.4Hz).

WO 2006/016548 168 PCT/JP2005/014505

[0412] 製造例135. (3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3ーシアノベンジルブロミド(9.8g, 50mmol)およびトリエチルホスファイト(9.97g, 60mmol)を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145℃/1mmHgの溜分を集め、標記化合物(10g, 39.5mmol, 79.1%)を無色油状物として得た

[0413] 製造例136.3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム(0.40g, 10mmol, 60% in oil)をテトラヒドロフラン(5mL)に 懸満し、室温で攪拌下、製造例135で得られた(3-シアノベンジル)ホスホニックア シッド ジエチルエステル(2.53g, 10mmol)を滴下した。60℃で一時間攪拌した 後、室温に戻しアセトン(0.92g, 20mmol)を滴下した、さらに室温にて30分攪拌した。 反応液に水(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。 有機層を水洗 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。 残渣をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(0.44g 1.2.80mmol, 28%)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.85(3H, s), 1.93(3H, s), 6.23(1H, s), 7.40-7.50(4H, m).

[0414] 製造例137. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン)

製造例136に記載の3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル(0.44g, 2.8mm ol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.16g, 4.2mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.16mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.16mL)、水(0.48mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(10mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(0.40g, 2.48mmol, 88, 7%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 3.85(2H, s), 6.27(1H, s), 7.11-7.28(4H, m).

[0415] <u>製造例138. 3ーシクロベンチリデンメチルベンゾニトリル</u> カリウムtertープトキシド(1. 12g, 10mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(10m

L)に懸濁し、室温で攪件下、(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2.53g, 10mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロペンタノン(0.84g, 10mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加えた後、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(1.32g, 7.21mol, 72.3%)を無色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):1.65-1.79(4H, m), 2.47-2.58(4H, m), 6.33(1 H, s), 7.40-7.57(4H, m).

[0416] 製造例139、3-シクロペンチリデンメチルーベンジルアミン

製造例138に記載の3ーシクロペンチリデンメチルベンゾニトリル(1.32g, 7.21m mol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.41g, 10.8mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.41mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.41mL)、水(1.23mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1.30g, 6.95mmol, 96,4%)を無色油状物として得た。

[0417] 製造例140. (5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノール

5-プロモー2ーチオフェンカルボキシアルデヒド(25g, 131mmol)をエタノールーテトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒(200mL)に溶解し、水冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(1.86g, 49mmol)を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)で精製し、標記化合物(6.7g, 34.7mmol, 26.5%)を無色油状物として得た。

[0418] 製造例141.2-ブロモー5-クロロメチルチオフェン

製造例140に記載の(5-プロモチオフェン-2-イル)メタノール(6.7g, 34.7m mol)をジエチルエーテル(40mL)に溶解し、これに濃塩酸10mLを加え、室温にて

8時間激しく攪拌した。反応液に氷水(200mL)を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水 溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル(100mL)で抽出した。 有機層を水洗、無 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物(7.3g, 34.5m mol, 99.4%)を無色油状物として得た。

[0419] 製造例142. (5ープロモチオフェンー2ーイルメチル)ホスホニックアシッド ジエチル エステル

製造例141に記載の2ープロモー5ークロロメチルチオフェン(7.3g, 34.5mmol) およびトリエチルホスファイト(6.35g, 38.2mmol)を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し、標記化合物(8.82g, 31.2mmol, 90.3%)を赤褐色油状物として得た。

¹HーNMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.27−1.36(6H, m), 3.25(2H, d, J=24Hz), 4.0 5−4.16(4H, m), 6.72(1H, d, J=3.6Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz).

[0420] 製造例143.2-ブロモー5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン

製造例142に記載の(5 - プロモチオフェン-2 - イルメチル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(3.13g,10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、この 溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム(0.40g,10mmol,60% in oil)を加えた 。60℃にて30分攪拌した後、アセトン(1g,17.2mmol)を加え、さらに30分攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出し、有機層を水洗、無水 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(ヘキサン)で精製し、標記化合物(60mg,0.27mmol,2.7%)を無 色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.90(3H, s), 1.93(3H, s), 6.27(1H, s), 6.62(1 H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz).

[0421] 製造例144.5-(2-メチルプロペニル)ーチオフェン-2-カルボニトリル 製造例143に記載の2-プロモー5-(2-メチルプロペニル)ーチオフェン(60mg , 0. 27mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、160℃にてシアン化 銅(62mg, 0. 69mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を冷却後、濃アンモニア水 (5mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マ WO 2006/016548 171 PCT/JP2005/014505

グネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)で精製し、標記化合物(15mg, 0.092mmol, 34%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 6.39(1H, s), 6.85(1H, d, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=4.0Hz).

[0422] 製造例145. C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミ ン

製造例144に記載の5-(2-メチルプロペニル) - チオフェン-2-カルボニトリル(15mg, 0. 092mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(10mg, 0. 26mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0. 01mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0. 01mL)、水(0. 03mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(5mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(14mg, 0. 083mmol, 91. 1%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.09(2H, s), 6.33(1 H, s), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz).

[0423] 製造例146.3-イソブチルベンジルアミン

製造例137に記載の3-(2-メチルプロペニル)ーベンジルアミン(100mg, 0.6 21mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、これに10%パラジウムー炭素(50%含水,20mg)を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。 触媒を濾過した後、溶媒を溜去し、標記化合物(58mg, 56.6%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6, 6.8 Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 3.84(2H, s), 7.02—7.28(4H, m).

[0424] 製造例147、2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウムtertープトキシド(1.81g, 16.2mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(50 mL)に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェンー2ーイルメチル トリフェニルホスホニウムクロリド(6.38g, 16.2mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド(1.13g, 16.2mm

ol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水 (100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽 出した。 有機層をシリカゲル(10g)に通して濾過し、 ろ液を減圧下溜去し、 標記化合 物(1,27g,8,47mmol,52,3%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.44—0.52(2H, m), 0.76—0.84(2H, m), 1.451 .55(1H, m), 5.60(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.83(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.00(1H, dd, I=3.2, 5.2Hz), 7.05(1H, I=5.2Hz).

- [0425] 製造例148.5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド 製造例147に記載の2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン(1.27g, 8.47m mol)を無水ジエチルエーテル(20mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、nープチルリチウム(2.47Mへキサン溶液, 4.1mL, 10.2mmol)を滴下し、30分攪拌した。反応液をドライアイスーアセトン浴で冷却し、N, Nージメチルホルムアミド(2g, 27.4mmol)を加え、そのまま30分攪拌した。反応液に酢酸(1mL)、水(10mL)を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル(50mL)で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(960mg, 5.39mmol, 63.7%)を無色油状物として得た。
- $-1.60(1\mathrm{H,\,m}),\,5.84(1\mathrm{H,\,dd,\,J=}9.2,\,15.6\mathrm{Hz}),\,6.59(1\mathrm{H,\,d,\,J=}15.6\mathrm{Hz}),\,6.91(1\mathrm{H,\,d,\,J=}3.6\mathrm{Hz}),\,7.59(1\mathrm{H,\,d,\,J=}3.6\mathrm{Hz}),\,9.80(1\mathrm{H,\,s}).$
- [0426] 製造例149、(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール 製造例148に記載の5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-アルデヒド(9 60mg, 5. 39mmol)をテトラヒドロフラン-エタノール(2:1)の混合溶媒(30mL)に 溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2. 64mmol)を加え、30 分攪拌した。反応液に酢酸(0. 5mL)、水(10mL)を順次加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(930mg, 5. 19mm o1, 96. 2%)を無色油状物として得た。
- [0427] 製造例150.2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソイ

WO 2006/016548 173 PCT/JP2005/014505

ンドールー1、3ージオン

製造例149に記載の(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール(930mg, 5. 19mmol)、トリフェニルホスフィン(2040mg, 7. 78mmol)およびフタルイミド(1140mg, 7. 78mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリックアシッド ジメチルエステル(1140mg, 7. 78mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記化合物(330mg, 1. 07mmol, 20. 6%)を白色固体として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.44−0.48(2H, m), 0.76−0.80(2H, m), 1.42 −1.50(1H, m), 4.92(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.47(1H, d, J=15.6Hz), 6. 62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz), 7.67−7.73(2H, m), 7.82−7.86(2H, m).

[0428] 製造例151. Cー(5ー(2ーシクロプロピルビニル)チオフェンー2ーイル)メチルアミ と

製造例150に記載の2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドールー1、3-ジオン(330mg, 1.02mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、これにヒドラジンー水和物(500mg, 10mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に2N水酸化ナトリウム溶液(10mL)および水(100mL)を加えへキサン(50mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(180mg, 1.01mmol, 98.6%)を無色油状物として得た。

'H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.44—0.48(2H, m), 0.76—0.80(2H, m), 1.42—1.50(1H, m), 3.96(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz).

[0429] 製造例152. Cー(5ー(2, 2ージシクロプロピルビニル)チオフェンー2ーイル)メチル アミン

標記化合物を製造例147ないし151と同様の方法で合成した。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.42-0.46(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 0.83

WO 2006/016548 174 PCT/JP2005/014505

-0.88(4H, m), 1.16-1.23(1H, m), 1.96-2.03(1H, m), 3.96(2H, s), 6.30(1H, s), 6.85(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(1H, d, J=3.2Hz).

[0430] 製造例153. メタンスルホニックアシッド 2-フルオローベンジルエステル

水冷下、2-フルオロベンジルアルコール(4.40g, 34.9mmol)のジクロロメタン (40mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(3.24mL, 41.9mmol)およびトリエチル アミン(5.84mL, 41.9mmol)を加え、室温に昇温し、終夜撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標配化合物(4.62g, 65%)を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

[0431] 製造例154、4-(2-フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、pーシアノフェノール(2.70g, 22.7mmol)および 製造例153に記載のメタンスルホニックアシッド 2ーフルオローベンジルエステル(4 .63g, 22.7mmol)から標記化合物(710mg, 14%)を黄色油状物として得た。

[0432] 製造例155.4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、pーシアノフェノール(3.00g, 25.2mmol)および 4ーフルオロベンジルプロミド(4.76g, 25.2mmol)から4ー(4ーフルオロベンジ ルオキシ)ーベンゾニトリル(5.89g, 定量的)を得た。

次に、得られた4-(4-フルオロベンジルオキシ) - ベンゾニトリル(1.5g, 6.6 mmol)から製造例6と同様の手法により、標記化合物(1.02g, 67%)を黄色固体として得た。

[0433] 製造例156.5-(4-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(771mg, 5mmol)および4ークロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(770mg, 3.27mmol, 65%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (Acetone—_d) δ (ppm) :6.72(1H, d, J=4.4Hz), 7.30-7.32(2H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J=4.4Hz)

[0434] <u>製造例157. Cー(5ー(4ークロローフェノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミ</u> と 製造例23と同様の手法により、製造例156に記載の5-(4-クロローフェノキシ)ー チオフェンー2ーカルボニトリル(350mg, 1. 49mmol)から、標記化合物(307mg,

1. 28mmol, 86%)を橙色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm) :2.19(2H, brs), 3.81-3.82(2H, m), 6.53-6.54(1H, m), 6.69-6.70(1H, m), 7.10-7.13(2H, m), 7.42-7.45(2H, m).

- [0435] <u>製造例158.5ー(2ークロローフェ/キシ)ーチオフェンー2ーカルボニトリル</u> 製造例22と同様の手法により、5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(771mg, 5mmol)および2ークロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(516mg, 2.19mmol, 44%)を白色周体として得た。
 - 1 H-NMR Spectrum(Acetone-d $_{o}$) δ (ppm):6.63(1H, d, J=4.0Hz), 7.35-7.40(1H, m), 7.42-7.50(2H, m), 7.61-7.65(2H, m).
- [0436] <u>製造例159. Cー(5ー(2ークロローフェノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミ</u> <u></u>

製造例23と同様の手法により、製造例158に記載の5-(2-クロローフェノキシ)ー チオフェン-2-カルボニトリル(356mg, 1.51mmol)から、標記化合物(305mg, 1.27mmol, 72%)を将色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm) :2.10(2H, brs), 3.80(2H, s), 6.48-6.50(1 H, m), 6.66-6.72(1H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.56-7.59(1H, m).

- 製造例160. 5ー(2ーフルオローフェノキシ)ーチオフェンー2ーカルボニトリル 製造例22と同様の手法により、5ーニトロチオフェンー2ーカルボニトリル(771mg, 5mmol)および2ーフルオロフェノール(673mg, 6mmol)から、標記化合物(684mg , 3. 12mmol, 77%)を無色油状物として得た。 「H−NMR Spectrum (DMSO-d₂) δ (ppm):6.76(1H, d, J=4.4Hz), 7.29-7.33(1H, m
 -), 7.35 7.41(1H, m), 7.43 7.53(2H, m), 7.79(1H, d, J=4.4Hz).

[0438] 製造例161. C-(5-(2-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルア <u>ミン</u>

製造例23と同様の手法により、製造例160に記載の5-(2-フルオローフェノキシ)

- チオフェン-2-カルボニトリル(350mg, 1. 60mmol)から、標記化合物(298mg, 1. 33mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO- $\frac{1}{6}$) & (ppm) :3.79(2H, s), 6.45-6.47(1H, m), 6.64-6 .70(1H, m), 7.15-7.27(3H, m), 7.34-7.41(1H, m).

- [0439] 製造例162.3 プロモーキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (0.50g, 2.7mmol)およ びテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒ ダントイン (0.76g, 2.7mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液に水、飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水 で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ ン:酢酸エチル=4:1)により精製し、標記化合物(69mg, 0.26mmol, 10%)を白 色固体として得た。
 - ¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1 H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, d, J=2.4Hz).
- [0440] 製造例163. 3 プロモーキノリンー6 カルボキシリックアシッド リチウム塩 製造例162に記載の3 - プロモーキノリンー6 - カルボキシリックアシッド メチルエ ステル (26mg, 0.098mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、メタノー ル(0.2mL)、水酸化リチウム1水和物(4.1mg, 0.098mmol)および水(0.2mL))を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(27mg)を得た。
- [0441] 製造例164、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル Nーオキシド キノリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエステル (4. 7g, 25mmol)、クロロ ホルム(80mL)の混合物に、氷冷下3ークロローパーオキシベンゾイックアシッド (純 度65%, 8. 6g, 33mmol)を加え、室温で75分機件した。反応液に水および1N水 酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去 し、標記化合物(3. 8g, 19mmol, 75%)を淡黄色周体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₂) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=6.0, 8.4Hz),

WO 2006/016548 177 PCT/JP2005/014505

7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.34 (1H, dd, J=1.8, 9.2Hz), 8.60 (1H, dd, J=0.9, 6.0Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.81 (1H, d, J=9.2Hz).

- [0442] 製造例165. 2 クロローキノリンー6 カルボキシリックアシッド メチルエステル キノリンー6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル N - オキシド (1. 5g, 7. 6mmol)にオキシ塩化リン(10mL)を加え、2時間加熱環流した。反応液を氷に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(0. 47g, 2. 1mmol, 28%)を白色周体として得た。
 - ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J=0.6, 8.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.6Hz), 8.32-8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).
- [0443] 製造例166.2-クロローキノリンー6ーカルボキシリックアシッド リチウム塩 製造例165に記載の2ークロローキノリンー6ーカルボキシリックアシッド メチルエ ステル (40mg, 0.18mmol)から製造例163と同様の手法により、標記化合物(54 mg)を粗化合物として得た。
- [0444] <u>製造例167. C-(5-(2-クロローフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルア</u> ミン

水素化アルミニウムリチウム(1.79g、47.1mmol)のテトラヒドロフラン溶液に水冷 下塩化アルミニウム(7.54g、56.5mmol)を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に 製造例158に記載の5ー(2ークロローフェノキシ)ーチオフェンー2ーカルボニトリル(2.22g、9.42mmol)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を 加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減 圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル =1/2)にて精製し、標記化合物(2.26g、9.42mmol,100%)を淡褐色油状物 として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO—_d) δ (ppm): 3.81(2H, s), 6.56(1H, d, J=3.6Hz), 6.69(1 H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.11(1H, t, J=2.0Hz), 7.19(1H, dt WO 2006/016548 178 PCT/JP2005/014505

, J=1.2, 8.0Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz).

- [0445] 製造例168. 5 (4-フルオロ-フェノキシ) フラン-2-カルバルデヒド
 4-フルオロフェノール(2.39g, 21.3mmol)のジメチルスルホキシド溶液(20m L)に水素化ナトリウム(785mg, 19.6-23.6mmol, 60-72% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。次に、5-ニトローフラン-2-カルバルデヒド(3g, 21.3 mmol)のジメチルスルホキンド溶液(10mL)を滴下した後2時間室温で攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、標記化合物(4.3g, 20.8mmol, 98%)を得た。

 「H-NMR Spectrum (CDCl3)δ (ppm): 5.23 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.07-7.24 (5H, m), 9.40 (1H, s).
- [0446] 製造例169. C-(5-(4-フルオローフェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン 製造例168に記載の5-(4-フルオローフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (4. 3g, 20. 9mmol)、ラネーニッケル(1. 5g)および7Nアンモニアーメタノール溶 液(40mL)の懸濁液を水素雰囲気下(1気圧)、室温で15時間撹拌した。反応液を セライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、グラス フィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過した後、そのろ液を濃縮して標記化 合物(3. 5g, 16. 9mmol, 81%)を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.13-6. 16 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m).

[0447] <u>製造例170. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル</u>

4ーシアノフェノール(5g, 42mmol)のN, Nージメチルホルムアミド溶液(40mL) に炭酸カリウム(17.4g, 126mmol)および2ーピコリルプロミド臭酸塩(10.6g, 42 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過し、ろ液を濃縮して標記化合物(4.7g, 22.4m mol, 53%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 5.25 (2H, s), 7.03–7.07 (2H, m), 7.25–7.29 (1 H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 8.0Hz), 8

WO 2006/016548 179 PCT/JP2005/014505

.61-8.63 (1H, m).

[0448] 製造例171. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

製造例170に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ーベンゾニトリル(1.2g, 5.70mmol)のテトラヒドロフラン裕液(30mL)に水素化アルミニウムリチウム(0.22g, 5.80mmol)を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応液に氷水を加え、30分間攪拌した。この混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分配し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(1.1g, 5.13mmol, 90%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.81 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.94–6.98 (2H, m), 7.20–7.26 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 8.59–8.62 (1H, m).

[0449] 製造例172. 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-プロモビリジン(2.35g, 15.0mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(3.00g, 22.5mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(20mL)溶液に水素化ナトリウム(0.90g, 22.5mmol;60% in oil)を加え、70℃で30分間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(581mg, 18%)を得た。

得られた白色固体(100mg, 0. 476mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素 化アルミニウムリチウム(45mg, 1. 19mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応 液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 留去し、粗精製物として、標記化合物(71mg, 70%)を無色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm): 3.70(2H, s), 5.31(2H, s), 6.84-6.87(1H, m), 6.97-7.00(1H, m), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.69-7.74(1H, m), 8.16-8.18(1H, m).

[0450] 製造例173.5-ブロモー2,3-ジヒドローベンゾフラン

2、3−ジヒドロベンソフラン(15.0g、125mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶 液に0℃でN−ブロモスクシンイミド(24.5g、138mmol)を加えた。反応溶液を室温 で50分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗 浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し 、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、標記化合物(24.0g、97%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 3.19(2H, t, J=8.6Hz), 4.54(2H, t, J=8.6Hz), 6.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.22(1H, dd, J=2.2. 8.4Hz), 7.40(1H, s).

[0451] 製造例174.2.3-ジヒドローベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例173に記載の5ープロモー2, 3ージヒドローペンソフラン(15.0g、75.4m mol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に-78℃でnープチルリチウム(31.2mL、82.9mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で85分間攪拌した後、N, Nージメチルホルムアミド(6.42mL、82.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(10.1g、90%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO—d_δ) δ (ppm): 3.26(2H, t, J=8.6Hz), 4.67(2H, t, J=8.6Hz), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.77(1H, s), 9.82(1H, s).

[0452] 製造例175. ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例174に記載の2、3ージセドローベンゾフラン-5ーカルバルデヒド(6.00g、40.5mmol)のトルエン(120mL)溶液に2、3ージクロロ-5、6ージシアノー1、4ーベングキノン(18.3g、81mmol)を加え、4時間30分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(1.24g、21%)を淡黄色油状物として得た。

「H-NMR Spectrum (CDCI3) δ (ppm): 6.91(1H, dd, J=0.92、2.2Hz)、7.63(1H, d, J=8.6Hz)、7.74(1H, d, J=2.4Hz)、7.89(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.16(1H, s)、10.08(1H, s)。

[0453] 製造例176. ベンゾフラン-5-イルー(5-ブロモーチオフェン-2-イル)-メタノ

WO 2006/016548 181 PCT/JP2005/014505

ール

2, 5ージプロモチオフェン(2.05g、8.48mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液にnープチルリチウム(3.48mL、8.48mmol)を一78℃で加え、40分間攪拌した。続いて、この反応溶液に製造例175に記載のベンプフランー5ーカルバルデヒド(1.24g、8.48mmol)を一78℃で加え、室温で75分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、標記化合物(2.11g、81%)を蒸褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.98(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.9Hz), 6.68(1 H, dd, J=0.92, 3.8Hz), 6.96(1H, dd, J=0.92, 2.2Hz), 7.01(1H, d, J=3.8Hz), 7.34(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s), 7.99(1H, d, J=2.2Hz).

[0454] <u>製造例177.5ー(ベンゾフランー5ーイルーヒドロキシーメチル)ーチオフェンー2ー</u> カルボニトリル

製造例176に記載のベン/フラン-5-イルー(5-プロモーチオフェン-2ーイル)ーメタノール(755mg、2. 44mmol)の1ーメチルー2ーピロリジノン(15mL)溶液にジンクシアニド(344mg、2. 93mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(282mg、0. 244mmol)を加え、120℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、セライトを用いてろ過をした。母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、標記化合物(364mg、58%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 6.13(1H, s), 6.73(1H, s), 6.97(1H, d, J=2.2 Hz), 6.99(1H, d, J=3.8Hz), 7.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.58(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, s), 7.78(1H, d, J=3.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.2Hz).

[0455] 製造例178. C-(5-ベンゾフラン-5-イルメチル-チオフェン-2-イル)-メ チルアミン WO 2006/016548 182 PCT/JP2005/014505

水素化アルミニウムリチウム(488mg、12.9mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に氷冷下塩化アルミニウム(1.72g、12.9mmol)を加え、10分間攪拌した。この 懸濁液に製造例177に記載の5 - (ベングフラン - 5 - イルーヒドロキシーメチル) -チオフェンー2 - カルボニトリル(364mg、1.43mmol)を氷冷下加え、3時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、標記化合物(285mg、82%)を淡褐色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_e) & (ppm): 3.77(2H, s), 4.15(2H, s), 6.70(2H, s), 6.9 1(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 7.50–7.52(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.2 Hz).

[0456] 製造例179. C-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-メチルアミン

2, 5ージプロモビリジン(5.0g, 21.1mmol)とベンジルアルコール(3.28mL, 3 1.7mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(50mL)溶液に水素化ナトリウム(1.27g, 31.7mmol;60% in oil)を加え、70℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、無色油状物(4.60g, 83%)を得た。

窒素雰囲気下、得られた無色油状物(2.0g, 7.60mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(20mL)溶液にシアン化亜鉛(1.78g, 15.2mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(878mg, 0.760mmol)を加え、140℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、淡黄色固体(1.15g, 72%)を得た。淡黄色固体(100mg, 0.476mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(45mg, 0.120mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標配化合物(75mg, 74%)を黄色油状物として得た。

WO 2006/016548 183 PCT/JP2005/014505

¹H−NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.37-4.38(2H, br d), 5.36(2H, s), 6.83-6.87(1 H, m), 7.30-7.46(4H, m), 7.74-7.76(1H, m), 8.17(1H, s), 8.80-8.83(1H, m).

[0457] 製造例180、C-(6-ベンジルーピリジン-3-イル)-メチルアミン

窒素雰囲気下、2,5ージプロモビリジン(10g,42.2mmol)のジエチルエーテル 溶液(260mL)を-78℃まで冷却し、nープチルリチウム(17.8mL,46.4mmol;2.6M ヘキサン溶液)を滴下した。その溶液を-78℃で15分間撹拌した後、N,N ージメチルホルムアミド(4.94mL)のジエチルエーテル溶液(10mL)を-78℃で滴 下した。その溶液を0℃まで昇温し、さらに2時間その温度で撹拌した。反応終了後、その溶液をジエチルエーテルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、アルデヒド体(5.82g,74%)を得た。

そのアルデヒド体(5.82g, 31.3mmol)のトルエン(120mL)溶液に、エチレング リコール(17.5mL, 0.313mol)とD-10-カンファースルホン酸(73mg, 0.313 mmol)を加え7時間加熱選流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素 化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、有機層を分離した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、アセタール体(6.65g,93%) を得た。

次に、亜鉛(1.53g, 23.4mmol)のテトラヒドロフラン(120mL)懸濁液に、0℃でベンジルプロミド(2.1mL, 17.6mmol)を15分掛けて滴下し、4時間その温度で撹拌した。4時間後、その懸濁液に、ピス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)クロリド(1.58g, 2.42mmol)とアセタール体(3.0g, 13.1mmol)のテトラヒドロフラン(90mL)溶液を加え、室温で12時間撹拌した。反応終了後、その懸濁液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2ーベンジルピリジン体(1.08g, 34%)を得た。

得られた2-ベンジルピリジン体(1.08g, 4.48mmol)のメタノールとテトラヒドロフ

WO 2006/016548 184 PCT/JP2005/014505

ランの混合溶液(5mL:4mL)に、2規定塩酸水溶液(5mL)を加え室温で2時間撹拌した。さらにその溶液に、5規定塩酸水溶液(8mL)を3回に分けて加え、室温で2 4時間撹拌した後、30分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ホルミル体(950mg, 定量的)を得た。

このホルミル体(950mg, 4. 48mmol)のメタノール溶液(25mL)に、水素化ホウ素ナトリウム(176mg, 4. 66mmol)を加え室温で1時間撹拌した。反応混合液を酢酸エチルと木に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ベンジルアルコール体(810mg, 91%)を得た。

得られた0℃に冷却したベンジルアルコール体(810mg, 4.07mmol)のジクロロメタン(8mL)溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.37mL, 4.83mmol)とトリエチルアミン(0.67mL, 4.84mL)を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、メタンスルホネートエステル体(1.09g,97%)を得た。

このメタンスルホネートエステル体(1.09g, 3.93mmol)のN, Nージメチルホルム アミド溶液(10mL)に、フタルイミド カリウム塩(757mg, 4.09mmol)を加え、加熱 遷流下で2時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分 配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで 乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル系)で精製し、フタルイミド体(910mg, 71%)を得た。

そして、得られたフタルイミド体(910mg, 2. 77mmol)のエタノール(23mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(144mg, 2. 88mmol)を加え、加熱還流下で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、その混合物に水を加えた。その混合物を減圧下、その混合物の液量が半分になるまで濃縮した。その濃縮液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウムと水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(360mg, 66%)を得た。このものをこれ

WO 2006/016548 185 PCT/JP2005/014505

以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0458] 製造例181.2-アミノーメチルー5-フェノキシーピリジン

2ーシアノー5ーフェノキシーピリジン(150mg, 0.76mmol)と水素化アルミニウム リチウム(58mg, 1.53mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)とジエチルエーテル(5mL) に懸濁し、加熱選流下において10分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチル分配 した。有機層を分離し、溶媒を留去し、標記化合物を(140mg, 褐色油状物)を粗生 成物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm) : 3.80 (2H, s), 6.70–6.80 (2H, m), 7.00–7.12 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 8.30 (1H, s).

[0459] 製造例182.5-ベンジルオキシ-2-メチルーピリジン

3ードロキシー6ーメチルビリジン(5.00g、45.8mmol)のN、Nージメチルホルムアミド溶液(50mL)に0℃で水素化ナトリウム(2.02g、50.4mmol、60% in oil)を加え、0℃で15分間攪拌した。続いて、ベンジルブロミド(5.99mL、50.4mmol)を0℃で加え、室温で3.5時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(5.99g、66%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.9Hz, 8.4Hz), 7.31–7.44(5H, m), 8.27(1H, d, J=2.9Hz).

[0460] 製造例183. (5-ベンジルオキシーピリジン-2-イル)-メタノール

製造例182に記載の5ーベンジルオキシー2ーメチルビリジン(5.99g、30.1mm ol)の塩化メチレン溶液(100mL)に0℃で3ークロロパーオキシベンゾイックアシッド(8.79g、33.1mmol、65%)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、塩化メチレンで分配した。その有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去し、5ーベンジルオキシー2ーメチルービリジンー1ーオキサイド(7.71g)を白色固体の粗体として得た。続いて、5ーベン

WO 2006/016548 186 PCT/JP2005/014505

ジルオキシー2ーメチルーピリジンー1ーオキサイド(7.71g)に無水酢酸(77mL)を加え、120℃で80分間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール(50mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(7 mL)を加え、室温で50分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、その残渣を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物(4.1 7g, 54%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO = d_θ) δ (ppm): 4.46(2H, d, J=5.9Hz), 5.15(2H, s), 5.26(1 H, t, J=5.9Hz), 7.29–7.40(4H, m), 7.42–7.45(3H, m), 8.22(1H, d, J=2.9Hz).

[0461] 製造例184、2-(5-ベンジルオキシービリジン-2-イルメチル)-イソインドール -1、3-ジオン

製造例183に記載の(5ーベンジルオキシーピリジンー2ーイル)ーメタノール(2.0 0g、9.29mmol)のテトラピドロフラン溶液(40mL)に、0℃でフタルイミド(1.50g、1 0.2mmol)、トリフェニルホスフィン(2.92g、11.1mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(5.08mL、11.1mmol、40%トルエン溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(4.1g、定量的)を白色周体として得た。

 ^1H-NMR Spectrum (DMSO – d $_{\delta}$) δ (ppm): 4.84(2H, s), 5.15(2H, s), 7.31–7.45(7H, m) , 7.86–7.92(4H, m), 8.20(1H, d, J=2.9Hz).

[0462] <u>製造例185. C-(5-ベンジルオキシーピリジン-2-イル)-メチルアミン</u>

製造例184に記載の2-(5-ベンジルオキシーピリジン-2-イルメチル) ーイソインドール-1, 3-ジオン(4.10g、11.9mmol)をエタノール(40mL)とテトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。その溶液に、室温でヒドラジン一水和物(5.77mL、119mmol)を加え、加熱還流下、50分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

WO 2006/016548 187 PCT/JP2005/014505

[0463] 製造例186.2-メチルー5-フェノキシメチルーピリジン

(6-メチルーピリジン-3-イル) - メタノール(300mg、2. 44mmol)に0℃で塩化チオニル(1mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去した。その残渣に、N、Nージメチルホルムアミド(5mL)、フェノール(230mg、2. 44mmol)、炭酸カリウム(674mg、4. 88mmol)を室温で加えた。その反応混合物を室温で40分間攪拌した後、さらを60℃で40分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(323mg、66%)を自色固体として得た。1h-NMR Spectrum (CDCl₃)δ(ppm): 2.58(3H, s), 5.04(2H, s), 6.96-7.00(3H, m), 7.18(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(2H, t, J=8.8Hz), 7.67(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 8.56(1H, s).

[0464] 製造例187. (5-フェノキシメチルーピリジン-2-イル)-メタノール

製造例186に記載の2ーメチルー5ーフェノキシメチルーピリジン(323mg、1.62 mmol)の塩化メチレン溶液(6mL)に0℃で3ークロロパーオキシベンゾイックアシッド (473mg、1.78mmol,65%)を加え、室温で7時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去した。その残渣に無水酢酸(4mL)を加え、120℃で30分間攪拌した。その反応溶液を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。その残渣にエタノール(5mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で45分間攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮し、残液を水上酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ

WO 2006/016548 188 PCT/JP2005/014505

適後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘブタン / 酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物(167mg, 48%)を白色固体として得 た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{_{3}}$) δ (ppm): 3.63(1H, t, J=5.2Hz), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5. 09(2H, s), 6.97-7.02(3H, m), 7.27-7.33(3H, m), 7.78(1H, dd, J=2.2Hz, 8.0Hz), 8.63 (1H, d, J=1.7Hz).

[0465] <u>製造例188、2ー(5ーフェ/キシメチルーピリジンー2ーイルメチル)ーイソインドール</u> -1、3ージオン

製造例187に記載の(5-フェノキシメチルーピリジン-2-イル)ーメタノール(167 mg、0.776mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)に、0℃でフタルイミド(126mg、0.856mmol)、トリフェニルホスフィン(244mg、0.930mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(424 μ L、0.931mmol、40%トルエン溶液)を加え、室温で30分間機拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物(383mg、定量的)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO—d_δ) δ (ppm): 4.92(2H, s), 5.10(2H, s), 6.94(1H, t, J=7.3 Hz), 7.00(2H, dd, J=0.92Hz, 8.8Hz), 7.29(2H, dd, J=7.2Hz, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.85(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.87-7.94(4H, m), 8.52(1H, dd, J=1.8Hz).

[0466] 製造例189、Cー(5-フェ/キシメチルーピリジン-2-イル)ーメチルアミン 製造例188に記載の2ー(5-フェ/キシメチルーピリジン-2-イルメチル)ーイソイ ンドールー1、3ージオン(383mg、1. 11mmol)をエタノール(3mL)とテトラヒドロフ ラン(3mL)に溶解した。その溶液に室温でヒドラジンー水和物(538μL、11. 1mm ol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。 有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層 をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル/メタノール=10/1)で精製し、標記化合物(122mg、51%)を無色油状物 として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.00(2H, s), 5.07(2H, s), 6.67-7.01(3H, m), 7.2 9-7.33(3H, m), 7.75(1H, dd, J=2.4Hz, 8.0Hz), 8.63(1H, d, J=1.6Hz).

[0467] 製造例190.4-(6-フルオローピリジン-2-イルオキシメチル) - ベンジルアミン 2,6-ジフルオロピリジン(500mg,4.34mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニ トリル(867mg,6.51mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3mL)に、水素化 ナトリウム(0.26g,6.51mmol;60% in oil)を加え、70℃で7時間撹拌した。反 応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫 酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色周体(734mg,74%)を得た。

得られた白色周体(734mg, 3. 22mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素 化アルミニウムリチウム(244mg, 6. 44mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反 応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒 を留去し、粗生成物として、標記化合物(662mg, 89%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₈) 6 (ppm):3.71(2H, s), 5.27(2H, s), 6.71-6.73(1H, m), 6.79-6.81(1H, m), 7.33-7.39(4H, m), 7.86-7.90(1H, m).

[0468] 製造例191.4-(3-クロローベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4ーシアノフェノール(2.28g, 19.1mmol)と3−クロロベンジルブロミド(2.2mL, 16.8mmol)のN, Nージメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(5.88g, 42.5mmol)を加え、50℃で9時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物(4.20g, 定量的)を得た。

塩化アルミニウムのテトラヒドロフラン (40mL) 懸濁液に、水浴にて冷却しながら水 素化アルミニウムリチウム(4.70g, 35.2mmol)を加えた。その懸濁液に粗生成物(1.15g, 4.71mmol)のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を加え0−1℃で50分間撹 拌した。反応混合物に濃アンモニア水(8mL)を加え、超音波を当て、さらに濃アンモニア水(8mL)を加え1時間室温で撹拌した。その混合物をセライトを用いて濾過し、 そのろ液を分離した。そのろ液をテトラヒドロフランと酢酸エチルと水に分配した。その WO 2006/016548 190 PCT/JP2005/014505

有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムと無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1.15g,99%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm):3.03(2H, brs), 3.64(2H, s), 5.11(2H, s), 6.94(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.37-7.45(3H, m), 7.50(1H, s).

[0469] 製造例192.4-(3-メトキシーベンジルオキシ) - ベンジルアミン

4ーシアノフェノール(3.31g, 27.8mmol)と3ーメトキシベンジルブロミド(3.7m L, 26.4mmol)のN, Nージメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(8.50g, 61.5mmol)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗体(6.52g, 98%)を得た。

得られた粗体(3.75g, 15.7mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(596mg, 15.7mmol)を加え、室温で23時間撹拌した。反応混合溶液に室温でフッ化ナトリウム(6.6g)加え、米水で冷却した後、水(2mL)とテトラヒドロフラン(18mL)の混合溶液を加え撹拌した。その混合溶液をセライトを用いて濾過し、セライト上のものをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄した。そのろ液を分離し、溶媒を留去することにより粗生成物として、標記化合物(3.84g, 定量的)を得た

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):3.33(2H, brs), 3.63(2H, s), 3.76(3H, s), 5.06(2 H, s), 6.87–6.90(2H, d, J=8.4Hz), 6.93(2H, d, J=8.4Hz), 7.00–7.01(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.28–7.32(1H, m).

[0470] 製造例193.4ー(4ーメチルーピリジンー2ーイルオキンメチル)ーベンジルアミン 2ーフルオロー4ーメチルピリジン (500mg, 4. 50mmol)と4ー(ヒドロキンメチル) ベンゾニトリル (899mg, 6. 75mmol)のN, Nージメチルホルムアミド溶液 (3mL)に 、水素化ナトリウム(0. 27g, 6. 75mmol;60% in oil)を加え、70℃で1時間撹拌 した。反応液を宝温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(833mg, 83%)を得た。 WO 2006/016548 191 PCT/JP2005/014505

得られた白色固体(200mg, 0. 891mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素 化アルミニウムリチウム(68mg, 1. 78mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応 液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 留去し、粗生成物として、標記化合物(181mg, 89%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) 6 (ppm):2.77(3H, s), 3.69(2H, s), 5.29(2H, s), 6.68 (1H, s), 6.82(1H, d, J=4.4Hz), 7.30-7.39(4H, m), 8.02(1H, d, J=5.6Hz).

[0471] 製造例194.4-(5-メチルーピリジン-2-イルオキシメチル)ーベンジルアミン

- 2一フルオロー5ーメチルピリジン(1. 0g, 9. 0mmol)と4ー(ヒドロキシメチル)ベン ゾニトリル(1. 8g, 13. 5mmol)のN, Nージメチルホルムアミド溶液(5mL)に、水素 化ナトリウム(0. 54mg, 13. 5mmol;60% in oil)を加え、70℃で30分間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(1. 46g, 72%)を得た。 得られた白色固体(500mg, 2. 23mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素 化アルミニウムリチウム(169mg, 4. 46mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反 応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒 を留去し、粗生成物として、標記化合物(457mg, 90%)を得た。 ¹HーNMR Spectrum (DMSO-d) δ (ppm):2.20(3H, s), 3.69(2H, s), 5.27(2H, s), 6.76 (1H, d. 1=8.4Hz), 7.30~7.39(4H, m), 7.54(1H, d. 1=7.2Hz), 7.97(1H, s).
- 水素化ナトリウム(66%, 360mg, 15mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下で2ー(4ープロモフェニル)エタノール(1.5g, 7.5mmol)を加えた後、室温で1時間機拌した。反応液に氷冷下1ーヨードプロパン(1.5mL, 15mmol)とN, Nージメチルホルムアミド(10mL)を加え、45℃で終夜機拌した。反応液に水(100mL)とヘブタン(200mL)で分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。その溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(0.80g, 3.3mmol, 44%)を無色油状物として得た。

[0472] 製造例195.1-ブロモー4-(2-プロポキシーエチル)ーベンゼン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.88-0.92(3H, m), 1.55-1.61(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 3.36-3.40(2H, m), 3.60(2H, dt, J=1.5, 7.0Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz).

[0473] 製造例196.4-(2-プロポキシーエチル) - ベンゾニトリル

製造例195に記載の1ープロモー4ー(2ープロポキシーエチル)ーベンゼン(790 mg, 3.2mmol)、シアン化亜鉛(380mg, 3.2mmol) そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(190mg, 0.16mmol)をNーメチルビロリジノン(10mL)に加え、その混合物を125℃で4時間攪拌した。その反応混合物を放冷し、水(50mL)と酢酸エチル(50mL)を加えた。その混合溶液をセライトを用いてろ過した。有機層を分離後、水(3回)と飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、標記化合物(120mg, 0.62mmol, 19%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.89(3H, ι, J=7.3Hz), 1.57(2H, ιq, J=7.3, 7.3 Hz), 2.93(2H, ι, J=6.6Hz), 3.38(2H, ι, J=6.7Hz), 3.64(2H, ι, J=6.6Hz), 7.34(2H, d, I=8.1Hz), 7.58(2H, d, I=8.2Hz).

[0474] 製造例197.4-(2-プロポキシーエチル)-ベンジルアミン

水素化リチウムアルミニウム(120mg, 2.5mmol)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、水冷下で製造例196に記載の4ー(2ープロボキシーエチル)ーベンゾニトリル(120mg, 0.62mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン(30mL)、水(0.12mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.12mL)、水(0.36mL)を順次滴下した。室温で1時間攪拌後、その反応混合物をろ紙を用いてろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHーシリカゲルを用いてろ過し、標記化合物(123mg, 0.64mmol, 103%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.55–1.62(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.40(2H, t, J=6.7Hz), 3.63(2H, t, J=7.2Hz), 3.84(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.2Hz).

[0475] <u>参考例A - 1. 2, 6 - ジアミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェ/キシ) - フラン - 2 -</u> イルメチル) - ニコチンアミド 製造例A-15に記載の2,6-ジアミノーニコチニックアシッド(0.15g,0.98mmo l)、トリエチルアミン(0.41mL,2.94mmol)およびペングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.65g,1.47mmol)をN,Nージメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、室温で10分間攪拌した。次に、製造例169に記載のC-(5-(4-フルオローフェノキシ)ーフラン-2-イル)メチルアミン(304mg,1.47mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、室温で14時間50分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(0.12g,0.35mmol,36%)を得た。

'H—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.28 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.64-5.69 (2H, m), 6.10 (2H, br s), 6.22 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.19-7 .26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.2 Hz)

[0476] <u>参考例A - 2、2、6 - ジアミノ - N - (5 - ベンプフラン - 2 - イルメチル - フラン - 2</u> - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.18(2H, s), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.65 (1H, dd, J=1.2, J=8.4Hz), 6.08 (2H, brs), 6.13–6.20 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, brs), 7.18–7.28 (2H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=0.8, J=5.6Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 8.23 (1H, t, J=5.6Hz).

[0477] <u>参考例A - 3、2ーアミノ-N-(5-(4-クロローフェノキシ) - フラン - 2-イルメチル) ニコチナミド</u>

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0. 24m mol)および製造例47に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン(50mg, 0. 22mmol)から標記化合物(55mg, 0. 160mmol, 72. 9%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.33 (2H, d, J=5.6Hz), 5.73-5.77 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.07 (1H, m), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

[0478] <u>参考例A - 4、2 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチ</u>ル) - ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0.39m mol)および製造例56に記載のC-(5-(3-クロローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.36mmol)から標記化合物(110mg, 0.322mmol, 89.4%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$ 3 6 (ppm): 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.05 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.03 (2H, b rs), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 8.48 (1H, t, J=5.6Hz).

[0479] <u>参考例A - 5, 2 - アミノ - N - (5 - ベンジルーフラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミ</u> ド

参考例Q-1と同様の手法で5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒドより得られたC-(5-ベンジルーフラン-2-イル)ーメチルアミン(360mg, 1. 92mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(221mg, 1. 60mmol)から、参考例H-1と同様の手法により、標記化合物(118mg, 0. 384mmol, 24%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_e) & (ppm): 3.91(2H, s), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 6.00 (1H, d, J=2.8Hz), 6.14 (1H, d, J=2.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.04 (2H, brs), 7.13—7.32 (5H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0Hz).

[0480] <u>参考例A - 6. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオローペンジル) - フラン - 2 - イルメ</u> チル) - ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(164mg,1.19mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(269mg, 1.31mmol)から標記化合物(252mg, 0.775mmol,65%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_β) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.04 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.97-7.12 (

WO 2006/016548 195 PCT/JP2005/014505

5H, m), 7.28—7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.04(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.84 (1H, t. J=5.6Hz).

[0481] <u>参考例A - 7. 2 - アミノ - N - (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチル)</u> - ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例104に記載の(5-アミノメチルーフラン -2-イルメチル) -フェニルーアミン(34mg, 0.17mmol)および2-アミノーニコ チニックアシッド(26mg, 0.19mmol)から標記化合物(49mg, 0.15mmol, 90%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=5.5Hz), 6.02 (1H, t, J=6.0Hz), 6.19 (2H, dd, J=3.1, 11Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 6.62 (2H, d, J=7.7Hz), 7.03-7.07 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=5.5Hz).

[0482] 参考例A-8. 2-アミノ-N-(5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-イルメチル)-コチナミド

参考例 Λ -26と同様の手法により、製造例107に記載の $2-(5-アミノメチルーフラン-2-4 \mu)$ ーエチル) ーフェニルアミン $(21 mg, 97 \mu mol)$ および2-アミノ ーコチニックアシッド (16 mg, 0. 12 mmol) から標記化合物 $(29 mg, 86 \mu mol, 89\%)$ を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.26 (2H, m), 4.3 8 (2H, d, J=5.5Hz), 5.61 (1H, t, J=5.7Hz), 6.12 (1H, d, J=3.1Hz), 6.17 (1H, d, J=3.1Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.54-6.59 (3H, m), 7.04-7.08 (4H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.8, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, t, J=5.7Hz).

[0483] <u>参考例A - 9. 6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオローペンジル) - フラン - 2 - イルメ</u> チル) - ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、6ーアミノニコチニックアシッド(180mg,1.30m mol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(293mg, 1.43mmol)から標記化合物(265mg, 0.814mmol, 63%)を得た。

WO 2006/016548 196 PCT/JP2005/014505

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 4.33(2H, d, J=5.6Hz), 6.0 3 (1H, d, J=3.2Hz), 6.12 (1H, d, J=3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, brs), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, t, J=5.6Hz).

[0484] <u>参考例A-10. 2, 6-ジアミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル</u>)-ニコチナミ ド

製造例A-15に記載の2,6-ジアミノーニコチニックアシッド(0.6g,3.92mmol)、トリエチルアミン(1.64mL,11.8mmol)およびベンプトリアプールー1-イルオキシトリス(ジメチルアミン)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2.6g,5.9mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解させ、製造例1に記載の4-ベンジルオキシーベンジルアミン(1.25g,5.9mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、得られた固体を溶媒(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で洗い、標記化合物(0.37g,1.1mmol,27%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_g) & (ppm): 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.6 (1H, d, J=8.4Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91—6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.2 9—7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 8.27 (1H, t, J=6.0Hz).

[0485] <u>参考例A - 11. 2. 6 - ジアミノ - N - (4 - (2 - フルオローベンジルオキシ) - ベン</u> ジル) - ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2,6-ジアミノーニコチニックアシッド(200mg,1.3mmol)、トリエチルアミン(0.54mL,3.87mmol)およびベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(862mg,1.95 mmol)をN,Nージメチルホルムアミド(20mL)に加え、室温で20分間攪拌した。次に、製造例154に記載の4-(2-フルオローベンジルオキシ)ーベンジルアミン(45 3mg,1.96mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(147mg, 0. 40mmol, 31%)を得た。

¹H.—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.30 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.89-7.02 (4H, m), 7.16-7.28 (4H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0486] <u>参考例A −12. 2. 6−ジアミノ−N−(4−(ピリジン−2−イルメトキシ)−ベンジル)</u> −ニコチンアミド

¹H.—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91-6.98 (4H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J=2.0, 7.6 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.55-8.58 (1H, m).

[0487] <u>参考例A - 13. 2. 6 - ジアミノ - N - (4 - フェノキシメチル - ベンジル) - ニコチンアミド</u>

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.51(2H, brs), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 5.06(2H, s), 5.77(1H, d, J=8.4Hz), 6.04(1H, brs), 6.45(2H, brs), 6.96–6.98(3H, m), 7.28–7.3 1(3H, m), 7.34–7.43(4H, m).

[0488] <u>参考例A - 14. 2. 6 - ジアミノ - N - (4 - (チオフェン - 3 - イルメトキシ) - ベンジ</u> ル) - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.28 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 5.65 (
1H, d, J=8.4 Hz), 6.05 (2H, br s), 6.89–6.99 (4H, m), 7.13–7.21 (3H, m), 7.51–7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0489] <u>参考例A-15. 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロペンジルオキシ)-ベンジル)-ニコ</u> チナミド

製造例A+-1に記載のナトリウム 4-(((2-アミノピリジン-3-カルボニル) - アミノ) - メチル) - フェノレート(100mg, 0. 377mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2. 5mL)溶液に、O-ニトロベンジルクロリド(65mg, 0. 379mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物 (51mg, 37%) を白色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm) : 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 5.50(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.52(1H, m), 7.58-7.60(1H, m), 7.67-7.71(1H, m), 7.87-7.89(1H, m), 8.15-8.18(2H, m).

[0490] <u>参考例A-16.2-アミノ-N-(4-(2-アミノ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-</u> コチナミド

参考例A-15に記載の2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)ーベンジル)ーニコチナミドのエタノールーテトラヒドロフランー木(3:1:1.5)の混合溶媒に溶解し、鉄粉(4mg)および塩化アンモニウム(85mg)を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。さらに、鉄粉(10mg)および塩化アンモニウム(20mg)を追加し、加熱還流下2時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 98%)を薄茶色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.04(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.51(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.72-6.79(2H, m), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.20(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.60(1H, m), 8.13-8.14(1H, m).

[0491] <u>参考例A − 17.2 − アミノ− N − (4 − ベンジルオキシ − ベンジル</u>) ーニコチナミド 参考例H − 1と同様の手法により、2 − アミノニコチニックアシッド (148mg,1.07m mol)および製造例1に記載の4 − ベンジルオキシ − ベンジルアミン (251mg, 1.18

mmol)から標記化合物(257mg, 0.771mmol, 72%)を得た。

 $\label{eq:continuous} 1H-NMR Spectrum (DMSO-d_0) \delta (ppm): 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, t, J=6.4Hz), 7.36 (2H, dd, J=6.4, 6.8Hz), 7.41 (2H, d, J=6.8Hz), 7.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz).$

[0492] 参考例A-18. 2-アミノ-N-(3-フェノキシーベンジル) - ニコチナミド 参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(144mg,1. 04mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシーベンジルアミン(228mg, 1. 15mmol) WO 2006/016548 199 PCT/JP2005/014505

)から標記化合物(87mg, 0, 27mmol, 26%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO- $\frac{1}{6}$) (ppm): 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.92-7.05 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.96 (1H, t, J=5.6Hz).

[0493] <u>参考例A − 19. 2−アミノ−N−(4−(3−フルオロ−ベンジルオキシ)−ベンジル)</u> −ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(170mg,1. 23m mol) および製造例6に記載の4-(3-フルオローベンジルオキシ) - ベンジルアミン(312mg, 1. 35mmol)から標記化合物(172mg, 0. 489mmol, 40%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6. 45-6.60 (1H, m), 6.85-7.46 (10H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.75-8.92 (1H, m).

[0494] <u>参考例A - 20. 2-アミノ-N-(4-(2-フルオローベンジルオキシ) - ベンジル)</u> - ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60°Cに変更した)により、2-アミノニコチニックアシッド(58mg, 0. 42mmol)および製造例154に記載の4-(2-フルオローベンジルオキシ)ーベンジルアミン(117mg, 0. 506mmol)から標記化合物(67mg, 0. 19mmol, 45%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm): 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15-7.28 (4H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 8.86-8.95 (1H, m).

[0495] 参考例A - 21. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオローベンジルオキシ)ーベンジル) -ニコチナミド

参考例日-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、2-ア ミノニコチニックアシッド(77mg, 0.56mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオローベンジルオキシ)ーベンジルアミン(155mg, 0.670mmol)から標記化 WO 2006/016548 200 PCT/JP2005/014505

合物(187mg, 0.532mmol, 96%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm) :4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.03 (2H, brs), 7.12-7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, t, J=5.6Hz).

[0496] 参考例A-22. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)ーチオニコチナミド

参考例A-17に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-ニコチナミド(220mg, 0.67mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)(670mg, 1.7mmol)およびトルエン(8mL)の混合物を、80℃で15分攪拌後、45分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(28mg, 0.080mmol, 12%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.87 (2H, d, J=4.9Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H, brs), 6.62 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32 -7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz).

[0497] 参考例A − 23. 2 − アミノ−N − (3 − (2 − ブチニルオキシ)ベンジル) − ニコチナミド 参考例E − 43と同様の手法により、製造例A + − 17に記載の2 − アミノ−N − (3 − ヒドロキシベンジル) − ニコチナミド(12mg, 0.050mmol)および1 − ブロモー2 − ブチン(6.6mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (10mg, 0.024mmol, 49%)を得た。

MS m/e (ESI) 296.3 (MH+)

[0498] 参考例A-24.2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロローニコ チナミド

製造例19に記載の(4ーアミノメチルフェニル)ーベンジルアミン(369mg, 1. 74mmol)および2ーアミノー6ークロローニコチニックアシッド(300mg, 1. 74mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリ

およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応 液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで 乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル系)で精製し、標記化合物(310mg, 49%)を淡黄色固体として得た。 1 H 1 H 1 H 1 NMR Spectrum (CDCl 1) 2 8 (ppm): 4.32 1 4.34(3H, m), 4.45(2H, d, J=8.6Hz), 6.07(1H, brs), 6.54 1 6.63(5H, m), 7.03(1H, dd, J=2.4, J=8.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 7.35 1 7.36(4H, m), 7.48(1H, d, J=8.0Hz).

ス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2, 09mmol)

[0499] <u>参考例A - 25、2 - アミノー6 - クロロ - N - (4 - フェニルアミノ - ベンジル) - ニュ</u> チナミド

製造例20に記載の(4ーアミノメチルーフェニル)ーフェニルアミン(345mg, 1. 74 mmol) および2ーアミノー6ークロローニコチニックアシッド(300mg, 1. 74 mmol)の N, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2. 09 mmol) およびトリエチルアミン(0. 49 mL, 3. 48 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(360 mg, 59%)を淡黄色固体として得た。 ¹HーNMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, s), 6.16(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.94 ー6.97(1H, m), 7.04 ー7.09(4H, m), 7.21 ー7.30(4H, m), 7.52(1H, d, J=8.0Hz).

[0500] 参考例A-26.2-アミノー6-クロローN-(4-フェニルアミノメチルーベンジル) ーニコチナミド

製造例21に記載の(4ーアミノメチルーベンジル)ーフェニルアミン(369mg, 1. 74 mmol)および2ーアミノー6ークロローニコチニックアシッド(300mg, 1. 74 mmol)の N, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2. 09 mmol)およびトリエチルアミン(0. 49 mL, 3. 48 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反

WO 2006/016548 202 PCT/JP2005/014505

応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物 (479mg, 75%)を淡黄色周体として得た。 「HーNMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.08(1H, brs), 4.31(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6 Hz), 6.21(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.61—6.63(2H, m), 6.70—6. 74(1H, m), 7.15—7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(1 H, d, J=8.0Hz).

[0501] <u>参考例A - 27、2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコ</u> チナミド

製造例A-1に記載の2-アミノー6-クロローニコチニックアシッド(220mg,1.4m mol)、トリエチルアミン(0.47mL,3.37mmol)およびベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(764mg,1.73mmol)をN,Nージメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例1に記載の4ーベンジルオキシーベンジルアミン(399mg,1.87mmol)を加え、室温で17時間30分慢拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後嚢縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(115mg,0.31mmol,22%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_δ) δ (ppm): 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.6 3 (1H, d, J=8.0Hz), 6.94—6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29—7.45 (5H, m), 7.52 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.96 (1H, t, J=6.0Hz).

[0502] 参考例A-28.2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-シクロプロピ ルアミノーニコチナミド

参考例A-27に記載の2-アミノー6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル) -ニコチナミド(80mg, 0. 22mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、シクロプロピルアミン(0. 3mL, 4. 3mmol)を加え、封管中で16時間加温(油浴の温度:140℃)した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(12mg, 0. 031

mmol, 14%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}$) δ (ppm) : 0.52-0.58 (2H, m), 0.74-0.81 (2H, m), 2.4 7-2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5,02 (1H, brs), 5.96-6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.45 (8H, m).

[0503] 参考例A-29.2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-エトキシー ニコチナミド

エタノール(0.5mL)に水素化ナトリウム(70mg, 1.7mmol, 60% in oil)、触 媒量のヨウ化銅(I)、製造例A - 4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド (30mg, 0.17mmol)を順次加え、110℃で3時間攪拌後、80℃で終夜攪拌した。 室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび29%アンモニア水溶液を 加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配 し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣(35mg)の一部(10mg)お よび4ーベンジルオキシベンジルアミン(10mg, 0.047mmol)から参考例Q-6と 同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.4mg, 0.0069mmol, 1 4%)を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 (MH[†])

[0504] 参考例A - 30. (6ーアミノ-5-(4ーベンジルオキシーベンジルカルバモイル)ーピリジン-2-イルアミノ)ーアセティックアシッド

窒素雰囲気下、製造例A+-18に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-クロローニコチナミド(454mg, 1.25mmol)にグリシン(935mg, 1.25mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン(1.86mL, 12.5mmol)を加え、130℃にて6時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(35mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(287mg, 0.551mmol,44%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.91 (MH⁺)

¹H—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):3.82-4.00(2H, m), 4.29(2H, d, J=6.0Hz), 5 .06(2H, s), 5.77-5.88(1H, m), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.4 2(5H, m), 7.68-7.80(1H, m).

[0505] <u>参考例A - 31. 2 - アミノー6 - メトキシメチル - N - (4 - (ビリジン - 2 - イルメトキシ</u>) - ベンジル) - ニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノー6-メトキシメチルーニコチン酸(100mg, 0.55mmol)および製造例171に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ーベンジルアミン(170mg, 0.82mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベングトリアゾールー1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(290mg, 0.66mmol)およびトリエチルアミン(0.23mL, 1.7mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(150mg, 0.40mmol, 73%)を無色固体として得た。

¹H.—NMR Spectrum (DMSO—d_o) δ (ppm): 3.32(3H, s) , 4.27(2H, s) , 4.33(2H, d, J=5.9Hz) , 5.14(2H, s) , 6.58(1H, d, J=7.9Hz) , 6.96(2H, d, J=8.6Hz) , 7.10(2H, br s) , 7.22(2H, d, J=8.6Hz) , 7.31 (1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz) , 7.47 (1H, d, J=7.9Hz) , 7.80 (1H, td, J=7.6, 1.8Hz) , 7.94 (1H, d, J=8.1Hz) , 8.54–8.56 (1H, m) , 8.87 (1H, t, I=5.9Hz).

[0506] 参考例A-32.2-アミノ-N-(4-(4-フルオローベンジルオキシ)ーベンジル) -6-メトキシメチルーニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノー6-メトキシメチルーニコチン酸(10mg, 0.05 5mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオローベンジルオキシ)ーベンジルアミン(19mg, 0.082mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(1mL)溶液に、ベンプトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(29mg, 0.066mmol)およびトリエチルアミン(0.022mL, 0.16mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(13mg, 0.033mmol, 60%)を無色固体として得た。

[0507] <u>参考例A - 33. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシーベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド</u>

MS m/e (ESI) 378 (MH⁺)

[0508] <u>参考例A - 34、2 - アミノー6 - メトキシメチル - N - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ</u> メチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.68-6.70(1H, m), 6.77-6.81(1H, m), 6.87-6.91(1H, m), 7.35-7.37(2H, m), 7.46-7.48(2H, m), 7.57-7.61(2H, m), 8.16-8.18 (1H, m).

[0509] <u>参考例A - 35、2 - アミノ - N - (4 - (3 - フルオローベンジルオキシ) - ベンジル)</u> - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 396 (MH[†])

[0510] <u>参考例A - 36. 2-アミノ-N - (4-ベンジルオキシーベンジル) - 6-(3-メトキ</u> シブロポキシ) - ニコチナミド

参考例A - 29と同様の手法により、製造例A - 4に記載の2 - アミノー6 - クロロニコチニックアシッド(8. 6mg, 0. 050mmol)および3 - メトキシプロパノール(0. 5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0. 65mg, 0. 0012mmol, 2. 4%)を得た。

MS m/e (ESI) 422.5 (MH⁺)

[0511] <u>参考例A - 37. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシーベンジル) - 6 - メチルーニ</u> コチナミド

参考例E-40と同様の手法により、製造例A+-18に記載の2-アミノ-N-(4 -ベンジルオキシーベンジル)-6-クロローニコチナミド(6.5mg, 0.018mmol) およびメチルマグネシウムプロミド(0.93Mテトラヒドロフラン溶液, 0.12mL, 0.11 WO 2006/016548 206 PCT/JP2005/014505

mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.38mg, 0.00082mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 348.5 (MH*)

[0512] 参考例A - 38. 2 - アミノ-N - (4 - ペンジルオキシーベンジル) - 6 - プロポキシ - ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(8.6mg, 0.050mmol)およびプロパノール(0.5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 5.9%)を得た。
MS m/e (ESI) 406.6 (MH[†])

[0513] 参考例A-39.6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4ーベンジルオキシベンジル アミン (11mg, 0.050mmol)と6ーアミノニコチニックアシッド (6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (7.1mg, 0.016mmol, 32%)を得た

MS m/e (ESI) 334.3 (MH[†])

d, J=2.2Hz).

- [0514] 参考例A-40.6-アミノ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド
 - 参考例Q-6と同様の手法により、製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン (10mg, 0.050mmol)および6-アミノニコチニックアシッド (6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (16mg, 0.037mmol, 74%)を得た。 MS m/e (ESI) 320.2 (MH)
- [0515] <u>参考例A − 41.6 − クロローN − (3 − フェノキシーペンジル) − ニコチナミド</u> 参考例Q − 6と同様の手法により、製造例4に記載の3 − フェノキシーペンジルアミン (230mg, 1.1mmol)および6 − クロロニコチニックアシッド (180mg, 1.1mmol)から標記化合物(240mg, 0.71mmol, 61%)を自色周体として得た。 ¹H − NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.42 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.98 − 7.03 (3H, m), 7.08(1H, d, J=7.5Hz), 7.11 − 7.15 (1H, m), 7.30 − 7.37 (3H, m), 7.41 − 7.43 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 8.2Hz), 8.74 (1H,

WO 2006/016548 207 PCT/JP2005/014505

[0516] <u>参考例A-42. N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-6-メチルアミノーニコチナ</u> ミド

オキシーベンジル)-6-(エトキシメチルーアミノ)-ニコチナミド(90mg, 0. 22mm ol)から標記化合物(71mg, 0. 19mmol, 88%)を白色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.96 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz).

参考例A-163と同様の手法により、製造例A+-8に記載のN-(4-ベンジル

[0517] 参考例A-43. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4ーベンジルオキシベンジルアミン(26mg, 0. 12mmol)およびニコチニックアシッド (10mg, 0. 081mmol)から標記化合物(8. 5mg, 0. 027mmol, 33%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 8.11-8 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.96 (1H, d, J=1.8Hz).

[0518] 参考例A-44.2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンジル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例132で得られた4ーベンジルオキシー3ーメトキシメトキシーベングニトリル(100mg, 0. 371mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1. 98mmol)を少しずつ加えた後、24時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1. 98mmol)を少しずつ加えた後、50−60℃で3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル(10mL)およびメタノール(5mL)を少しずつ加えた後、NHシリカゲル(50mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて淡黄色油状の残渣(73mg)を得た。この残渣を再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、4ーベンジルオキシー3ーメトキシメトキシーベンジルアミン(30mg, 0. 11mmol, 30%)を淡黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-ニコチニックアシッド(16mg, 0, 116mmol)、4

-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジルアミン(15mg, 0, 0549mmol)、 ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホ スフェート(55mg, 0. 124mmol)、トリエチルアミン(0. 08mL, 0. 574mmol)のジメ チルスルホキシド(4mL)溶液を室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水(100mL) と飽和食塩水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で2回抽出し、2回水洗した。 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を減圧留去して、2-アミノ -N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシーベンジル)-ニコチナミドを淡黄色 油状物として得た。このものをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル=1:1ついでヘキサン:酢酸エチル=3:7)にて精製し、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシー3ーメトキシメトキシーベンジル)ーニコチナミド)(9,4mg,0,0239 mmol, 43, 5%)を淡黄色油状物として得た。得られた2-アミノ-N-(4-ベンジル オキシー3ーメトキシメトキシーベンジル)ーニコチナミド(7,8mg,0,0198mmol)お よび2M塩酸(2mL)のメタノール(3mL)溶液を、室温下21時間攪拌した。反応溶液 に炭酸水素ナトリウム(600mg, 7. 14mmol)を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去 した後、得られた残渣を薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチ ル=5:95)にて精製し、標記化合物(2.0mg, 0.0057mmol, 29%)を白色固体と して得た。

MS m/e (ESI) 350(MH[†])

[0519] <u>参考例A - 45、2 - アミノ - N - (6 - ペンジルオキンピリジン - 3 - イルメチル) - 6</u> - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69–6.71(1H, m), 6.80–6.82(1H, m), 7.30–7.33(1H, m), 7.36–7.40(2H, m), 7.57–7.59(2H, m), 7.60–7.63(2H, m), 8.15–8.15 (1H, m).

[0520] 参考例A-46. 2, 6-ジアミノ-N-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-54と同様の手法により、製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノーニコ チニックアシッド エチルエステル(60mg, 0.33mmol)および製造例59に記載のC - (1 - (3 - フルオローベンジル) - 1H - ピロールー3 - イル) - メチルアミン (159 mg, 0. 78mmol) から標記化合物 (6. 2mg, 0. 018mmol, 5. 5%) を得た。 ¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.40 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.84 - 5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.48 (2 H, brs), 6.62 - 6.67 (2H, m), 6.78 - 6.82 (1H, m), 6.91 - 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0521] <u>参考例A-47.2-アミノ-N-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロールー</u> 3-イルメチル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(68mg, 0. 49mmol)から標記化合物(106mg, 0. 327mmol, 66, 7%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_θ) δ (ppm): 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.9 7-6.01 (1H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95-7.10 (5H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t, J=5.6Hz).

[0522] <u>参考例A - 48. 2 - アミノ - N - (1 - (3 - フルオローベンジル) - 1H - ピロールー</u> 3 - イルメチル) - 6 - メチルアミノーニコチナミド

製造例A+-5記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(1-(3-フルオローペンジル) -1H-ピロール-3-イルメチル) -ニコチナミド(50mg, 0. 14mmol)をジメチル スルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL)の混液に 溶解し、メチルアミン(2. 0Mテトラヒドロフラン溶液)(1mL, 2mmol)を加え、封管中で15時間加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、 得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記 化合物(7. 3mg, 0. 021mmol, 15%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.40 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.58-4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H, J=8.8 Hz), 5.81-5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78-6.8

3 (1H, m), 6.92 (1H, br d, J=7.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27—7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0523] 参考例A-49. N-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチ ル)-6-メチルーニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(60mg, 0. 29mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0. 29mmol)から標記化合物(61mg, 0. 18mmol, 65, 1%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) δ (ppm): 2.48(3H, s), 4.27 (2H, d, 5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.99-6.02 (1H, m), 6.74-6.78 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.28-7.38 (2 H, m), 8.06 (1H, dd, I=2.4, 8.0Hz), 8.80 (1H, t, I=5.6Hz), 8.87 (1H, d, I=2.4Hz).

[0524] <u>参考例A - 50、2 - アミノ - N - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イルメチル) - ニ</u> コチナミド

参考例 Λ -26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-7ェノキシーチアゾールー5-4ル) -メチルアミン(9.8mg, 48 μ mol)および2-7ミノーニコチニックアシッド(7.9mg, 58 μ mol)から標記化合物(13.5mg, 41 μ mol,87%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) δ (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.7Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.05 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t, J=8.2Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 8.06 (1H, d, J=4.6Hz), 9.05 (1H, t, J=6.0Hz).

[0525] <u>参考例A - 51. 2-((フラン-2-イルメチル) - アミノ) - N-(5-フェノキシーチ</u> オフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-133と同様の手法を用い、製造例A+-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0.10mmol) およびフルフリルアミン(16 μ l, 0.18mmol)を用い、標記化合物(2.29mg, 0.0044mmol, 4.4%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。 MS m/e (ESI) 406.15(MH[†])

[0526] 参考例A-52.4-((3-((5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバ

WO 2006/016548 211 PCT/JP2005/014505

モイル)ーピリジンー2ーイル)アミノ)ーメチル)ベンゾイックアシッド

参考例A-133と同様の手法を用い、製造例A+-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド(36mg, 0. 10mmol)および4-(アミノメチル)ベンゾイックアシッド(16mg, 0. 11mnol)を用い、標記化合物(2. 75mg, 0. 0048mmol, 4. 8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。MS m/e (ESI) 460.17(MH[†])

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀ & (ppm): 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 4.71 (2H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=3.6Hz), 6.63 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09—7.19 (1H, m), 7.32—7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=7.6Hz), 7.98 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16—9. 24 (1H. m).

[0527] 参考例A-53, 2. 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオローフェノキシ)ーチオフェン -2-イルメチル) -ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオローフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(290mg, 1. 3mmol)および製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド(200mg, 1. 3mmol)から標記化合物(180mg, 0. 50mmol, 38. 6%)を白色固体として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR}$ Spectrum (DMSO $-\text{d}_{6}$) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64-5.68 (1H, m), 6.10 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.95 (2H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz).

[0528] 参考例A-54. 2, 6ージアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) ーニコチナミド

製造例A-14に記載の2,6ージアミノーニコチニックアシッド エチルエステル(18 mg,0.1mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱湿流下、1時間10分攪拌した。反応液を放冷後、1N塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物をN,Nージメチルホルムアミド(3mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02mL,0.15mmol)、ベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(65mg,0.15mmol)および

WO 2006/016548 212 PCT/JP2005/014505

製造例26に記載のC - (5-フェノキシーチオフェン-2-イル) - メチルアミン(30mg, 0. 15mmol)を加え、室温で19時間40分攪拌した。 反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8. 7mg, 0. 025mol, 25%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.58-4.61 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.75 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.21-6.27 (1H, m), 6.36-6.38 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.7 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz).

[0529] <u>参考例A - 55、2、6 - ジアミノ - N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル)</u> - ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2,6ージアミノニコチニックアシッド(173mg, 1.13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩(433mg,2.26mmol)、1ーヒドロキシベングトリアゾール(346mg,2.26mmol) および製造例42に記載のCー(5ーベンジルーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(230mg,1.13mmol)を加え、室温で16時間30分撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(114mg,0.34mmol,30%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.00 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (2H, br s), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, br s), 6.55 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.67-6.95 (2H, m), 7.09-7.25 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0530] <u>参考例A-56. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメ</u> *チル*) ニニコチンアミド

製造例A-15に記載の2,6-ジアミノニコチニックアシッド(109mg, 0.71mmol) のジメチルスルホキシド(10mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(272mg, 1.42mmol)、1-ヒドロキシベングトリアゾール(217mg, 1.42mmol)および参考例E-76に記載のC-(5-ベンジルオキシーチ

オフェンー2ーイル)メチルアミン(156mg, 0. 71mmol)を加え、室温で14時間撹拌 した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(157mg, 0. 44mmol, 62%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.53 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.69 (2H. br s), 5.03 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.08 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.46 (3H. br), 6.59 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.31–7.44 (6H. m).

[0531] <u>参考例A-57、2、6ージアミノ-N-(5-(3-フルオローフェノキシ)ーチオフェン</u> -2-イルメチル)ーニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.42(2H, d, J=6.0Hz), 5.66 (1H, d, J=8.4Hz), 6.11 (2H, brs), 6.55–6.59 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90–7.02 (5H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, t, J=6.0Hz).

[0532] 参考例A - 58. 2. 6 - ジアミノ-N - (5 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

³H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.29 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J=0.8Hz), 6.92 (2H, s), 6.94 (2H, brs), 7. 17-7.26 (2H, m), 7.47-7.64 (3H, m), 8.37 (1H, t, J=6.0Hz).

[0533] <u>参考例A - 59. 2. 6 - ジアミノ - N - (5 - ベング[b]チオフェン - 2 - イルメチル -</u> チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.39 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.78–6.84 (2H, m), 6.95 (2H, brs), 7.23–7.36 (3H. m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 8.38(1H, t, J=5.6Hz).

[0534] <u>参考例A - 60. N - (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イルメチル) - 2</u> . 6 - ジメチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2,6-ジメチルニコチニックアシッド(50mg,0.33mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2

WO 2006/016548 214 PCT/JP2005/014505

ーイル)メチルアミン(66mg, 0. 297mmol)とから標記化合物(56mg, 0. 157mmol , 47. 6%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz, 6.59-6.62 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 9.00 (1H, t, J=5.6Hz).

[0535] <u>参考例A-61.2-アセチルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチ</u>ル) - ニコチナミド

参考例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(50mg, 0.15mmol)、アセトニトリル(5mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート(0.50Mスルホラン溶液, 0.46mL, 0.23mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:30)により精製し、標記化合物(1.3mg, 0.0035mmol, 2.3%)を自色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.5Hz), 6.40 (1 H, d, J=3.9Hz), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J=3.7Hz), 7.05 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.08–7.14 (3H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

[0536] <u>参考例A-62、2-アミノ-N-(5-(3-シアノ-フェノキシ)-チオフェン-2-イ</u> ルメチル)-=コチナミド

製造例17に記載のC - (5 - (3 - プロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メ チルアミン (366mg, 1. 29mmol) および2 - アミノビリジン - 3 - カルボキシリックア シッド (178mg, 1. 29mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、ベングトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (68 5mg, 1. 55mmol) およびトリエチルアミン (0. 36mL, 2. 58mmol) を加え、室温で 終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラ フィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、2 - アミノーN - (5 - (3 - プロモフェノキ シ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(344mg,66%)を黄色周体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(100mg, 0. 247mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3. 0mL)溶液に、ジンク シアニド(58mg, 0. 495 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(285mg, 0. 247mm ol)を加え、140℃で3時間半撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 10%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.36(2H, brs), 6.41(1 H, brs), 6.47-6.48(1H, m), 6.59-6.62(1H, m), 6.79-6.80(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.37-7.44(2H, m), 7.61-7.63(1H, m), 8.17-8.19(1H, m).

[0537] <u>参考例A-64、2-アミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル</u>)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(69mg, 0.51m mol) および製造例30に記載のC-(5-m-トリルオキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン(100mg, 0.46mmol)から標記化合物(126mg, 0.37mmol, 80.8%) を褐色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀ & (ppm): 2.26 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.4 6 (1H, d, J=3.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84—6.96 (3H, m), 7.04 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.0 5 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.02 (1H, t, J=5.6Hz).

[0538] <u>参考例A-65.2-アミノ-N-(5-p-トリ</u>ルオキシーチオフェン-2-イルメチル) ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0. 41m mol)および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(80mg, 0. 37mmol)から標記化合物(72mg, 0. 212mmol, 57, 4%)を

淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) 8 (ppm): 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.4 0-6.44 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.04 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

[0539] 参考例A-66.2-アミノー4-(5-(3-クロローベンジル)チオフェン-2-イルメ チル) - ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(51mg, 0.37m mol)および製造例45に記載のC-(5-(3-クロローベンジル)チオフェン-2-イル)ーメチルアミン(80mg, 0.34mmol)から標記化合物(63mg, 0.176mmol, 51,9%)を白色固体として得た。

¹H.—NMR Spectrum (DMSO—d₆) & (ppm): 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.5 4 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, b rs), 7.18—7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8 .98 (1H, t, J=5.6Hz).

[0540] <u>参考例Λ − 67、2 − アミノ− N − (5 − フェノキシ − チオフェン − 2 − イルメチル) − ニ</u> ヨチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(87mg, 0. 63m mol) および製造例24に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)メチルアミン(143mg, 0. 697mmol)から標記化合物(148mg, 0. 455mmol, 73%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) δ (ppm): 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 7.00—7.17 (5H, m), 7.32—7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.00—9.09(1H, m).

[0541] <u>参考例A - 68. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド</u>

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(60mg, 0.43m

WO 2006/016548 217 PCT/JP2005/014505

mol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロ-フェノキシ) - チオフェン-2-イル)メチルアミン (106mg, 0. 475mmol)から標記化合物 (112mg, 0. 326m mol, 75%)を得た。

 $^{1}H-NMR \; Spectrum \; (DMSO-d_{6}) \; \delta \; (ppm): \; 4.48 \; (2H, \; d, \; J=5.2Hz), \; 6.52-6.59 \; (2H, \; m), \; 6.79 \; (1H, \; d, \; J=2.8Hz), \; 6.87-7.00 \; (3H, \; m), \; 7.06 \; (2H, \; brs), \; 7.34-7.45 \; (1H, \; m), \; 7.87 \; (1H, \; dd, \; J=2.0, \; 7.6Hz), \; 8.06 \; (1H, \; dd, \; J=2.0, \; 4.8Hz), \; 9.05 \; (1H, \; t, \; J=5.2Hz).$

[0542] <u>参考例A - 69、2 - アミノーN - (5 - (4 - フルオローフェノキシ) - チオフェン - 2 -</u> イルメチル) - ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2ーアミノニコチニックアシッド(107mg,0. 777 mmol) および製造例28に記載のC-(5-(4ーフルオローフェノキシ)ーチオフェン-2ーイル)メチルアミン(191mg, 0. 856mmol)から標記化合物(174mg, 0. 507 mmol, 65%)を得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – ¹/₆) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0Hz), 6.85 – 7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.96 – 9.08 (1H, m).

[0543] <u>参考例A - 70、2 - アミノーN - (5 - ベンジルーチオフェンー2 - イルメチル) - ニュチナミド</u>

参考例H -1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド (31mg, 0. 224m mol) および製造例42に記載のC- (5-ベンジルーチオフェン-2-イル) ーメチル アミン (50mg, 0. 245mmol) から標記化合物 (67mg, 0. 21mmol, 92%) を得た。 1 H -NMR Spectrum (DMSO $-d_{\rm g}$) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, br s), 7.15-7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0, 4.8Hz), 8.9 8 (1H, t, J=5.2Hz).

[0544] 参考例A-71.2-アミノ-N-(5-(3-フルオローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(28mg, 0. 205mmol)および参考例A-146に記載の方法で得られたC-(5-(3-フルオローベン

ジル)ーチオフェン-2-イル) -メチルアミン (50mg, 0. 226mmol)から標記化合 物(13mg, 0. 038mmol, 19%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 4.07 (2H, s), 4.40-4.53 (2H, m), 6.50 -6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.79 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.92-9.03 (1H, m).

[0545] <u>参考例A - 72. 2 - アミノ - N - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニ</u> コチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例111 に記載のC-(4-フェノキシー チオフェン-2-イル) -メチルアミン(92mg, 0. 45mmol)および2-アミノーニコ チニックアシッド(68mg, 0. 49mmol)から標記化合物(108mg, 0. 331mmol, 74 %)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.70 (2H, d, J=5.7Hz), 6.35 (3H, brs), 6.48 (1H, d, J=1.7Hz), 6.60 (1H, dd, J=4.9, 7.7Hz), 6.82 (1H, d, J=1.6Hz), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.11 (1H, tt, J=1.1, 7.7Hz), 7.34 (2H, t, J=8.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.7.7Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.8.4.8Hz).

[0546] <u>参考例A - 73. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - クロローフェノキシ) - チオフェン - 2 - イ</u> ルメチル) - ニコチナミド

参考例E-24と同様の手法により、製造例121に記載の5-(3-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2ーカルボニトリル(1.02g, 4.32mmol)からC-(5-(3-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2ーイル)ーメチルアミン(1.02g, 4.25mmol, 98%)を油状物として得た後、得られたC-(5-(3-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2ーイル)ーメチルアミン(30mg, 0.13mmol)および2-アミノーニコチニックアシッド(17mg, 0.13mmol)から標記化合物(12.1mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3(MH)

[0547] 参考例A-74.2-アミノ-N-(5-(2-フルオローベンジル)-チオフェン-2-

イルメチル)ニコチナミド

参考例A - 26と同様の手法により、製造例126に記載のC - (5 - (2 - フルオローベンジル) チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン(30mg, 0. 14mmol) および2 - アミノーニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol) から標記化合物(16. 2mg)を逆相 系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸合有)を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.34(MH[†])

MS m/e (ESI) 360(MH)

[0548] <u>参考例A - 75、2 - アミノ - N - (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル</u> メチル) - ニコチナミド

窒素雰囲気下、2ーアミノーニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol)、製造例15 7に記載のCー(5ー(4ークロローフェノキシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(36mg, 0. 15mmol)、ベンプトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(86mg, 0. 195mmol)、トリエチルアミン(0. 065m L, 0. 45mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)の溶液を室温下17時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)により精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(17. 7mg, 0. 037mmol, 24. 9%)を淡黄色固体として得た。

[0549] <u>参考例A - 76. 2 - アミノ(5 - (2 - クロローフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル)</u> - ニコチナミド

参考例A-75と同様の手法により、2-アミノーニコチニックアシッド(21mg, 0. 15 mmol)および製造例159に記載のC-(5-(2-クロローフェノキシ)ーチオフェンー2-イル)ーメチルアミン(36mg, 0. 15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(31. 1mg, 0. 07mmol, 43. 7%)を淡褐色油状物として得た。
MS m/e (ESI) 360(MH[†])

[0550] <u>参考例A - 77. 2 - アミノ - N - (5 - (2, 2 - ジンクロプロピルビニル)チオフェン -</u> 2 - イルメチル)ニコチナミド

参考例A-149と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(19mg, 0. 13

8mmol)および製造例152に記載のC-(5-(2, 2-ジシクロプロビルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン(30mg, 0. 138mmol)から標記化合物(25mg, 0. 0742mol, 53, 8%)を白色周形物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.42-0.46(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 0.83 -0.88(4H, m), 1.16-1.23(1H, m), 1.96-2.03(1H, m), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.34(3H, s), 6.58(1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.84(1H, d, J=3.2Hz), 7.57(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.16(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

[0551] 参考例A-78、2-アミノ-5-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド

参考例A-171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.7mg, 0.0036mmol, 5.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH*)

[0552] <u>参考例A - 79、2 - アミノ - 5 - メチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル</u> メチル) - ニコチナミド

参考例 Λ -170と同様の手法により、製造例 Λ +-16に記載の2-アミノ-5-ヨードーN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) ーニコチナミド(10mg, 22 μ mol)から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た

MS m/e (ESI) 340.12(MH⁺)

MS m/e (ESI) 392.2 (MH^{*})

[0553] 参考例A-80.2-アミノー6-(1-ペンチニル)-N-(5-フェ/キシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-91と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノー6ークロローN-(5-フェノキシーチオフェンー2ーイルメチル) ーニコチナミド(15mg, 0.04 2mmol)および1ーペンチン(3.4mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.70mg, 0.00014mmol, 3.3%)を得た。

[0554] <u>参考例A-81.2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6</u>

WO 2006/016548 221 PCT/JP2005/014505

-(3-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イループロピルアミノ)-ニコチナミド

参考例A-126と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(105mg, 0.292mmol)および3-[1, 2, 3]トリアゾールー2-イループロピルアミン(279mg

, 2.21mmol)から標記化合物(14.96mg, 0.027mmol, 9.2%)を得た。 MS m/e(ESI) 450.38(MH')

[0555] <u>参考例A - 82. 2 - アミノー6 - (フルフリルアミノ) - N - (5 - フェノキシーチオフェ</u> ンー2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(180mg, 0.5mmol)をジメチルスルホキシド(2m L) およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、フルフリルアミン(0.663mL, 7.5mmol)を加え、封管中で13時間30分加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.34mmol,68%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J=0.8, 5.6 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

[0556] 参考例A-83.2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6 -(2-ピリジン-2-イルーエチルアミノ)ーニコチナミド

参考例A -101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(20mg, 37 μ mol)および2-ピリジン-2-イルーエチルアミン(66 μ l, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混合溶媒に溶解し、130 $^{\circ}$ で17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、溶媒を減圧留去し、残渣を逆

相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(17.7mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05(MH⁺)

[0557] 参考例A-84.2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6 -(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノー6ークロロニコチニックアシッド(17mg, 0.096mmol)、テトラヒドロフランー2ーイルメタノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.030mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH*)

[0558] <u>参考例A - 85、2 - アミノ - 6 - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル)</u> - 6 - (2 - (R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミノ) - ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) ーニコチナミド(30mg, 0.083mmol)をジメチルスルホキシド(1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、(R)-(-)ーテトラヒドロフルフリルアミン(0.086mL, 0.83mmol)を加え、封管中で22時間30分加温(油浴の温度:130℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(22mg, 0.052mmol, 62%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 1.56-1.67 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 3.2 3-3.31 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.0 2-4.09 (1H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.91-5.02 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.98-6.04 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.37 (3H, m).

[0559] <u>参考例A-86.2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6</u>

WO 2006/016548 223 PCT/JP2005/014505

ーチアゾールー2ーイルーニコチナミド

窒素雰囲気下、参考例A-101に記載の2-アミノー6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェンー2-イルメチル) ーニコチナミド(101mg, 0. 281mmol)のキシレン(7mL)溶液に、2ートリプチルスタニルチアゾール(137mg, 0. 365mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(81mg, 0. 070mmol)を加え、120℃にて12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエンー酢酸エチル系)により精製した後、得られた残渣をヘキサンー酢酸エチル(20:1)により洗浄し、標記化合物(22mg, 0. 054mmol, 19%)を得た

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.22-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=2.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12-9.22 (1H, m).

[0560] <u>参考例A - 87. 2 - アミノー6 - (3 - メチルー2 - ブテニル) - N - (5 - フェノキシー</u> チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 29と同様の手法により、参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロローN - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)およびトリプチル(3-メチル-2-ブテニル)チン(0.084mL, 0.25mmol)から、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.71 mg, 0.0014mmol, 1.7%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH*)

[0561] <u>参考例A-88.2ーアミノー6ー(3ージメチルアミノー1ープロピニル)ーNー(5ーフ</u> ェノキシーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド

参考例A-91と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノー6-クロローN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド(15mg, 0. 04 2mmol)および1-ジメチルアミノ-2-プロピン(4. 2mg, 0. 050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 00mg, 0. 00019mmol, 4. 6%)を得た。
MS m/e (ESI) 407.2 (MH)

WO 2006/016548 224 PCT/JP2005/014505

[0562] <u>参考例A - 89. 2 - アミノ-6 - (3 - フルオローベンジルアミノ) - N - (5 - フェノキ</u> シーチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 94と同様の手法を用い、参考例A - 101に記載の2-アミノー6-クロローN - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.085mmol)および3-フルオロベンジルアミン(146 μ l, 1.28mmol)から標記化合物(20.6mg, 0.0365mmol, 43%)を得た。
MS m/e (FSI) 449 50(MH)

[0563] <u>参考例A - 90、2 - アミノー6 - (3 - メトキシー1 - (Z) - プロペニル) - N - (5 - フ</u>ェノキシーチオフェンー2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 91に記載の2-アミノ-6-(3-メトキシー1-プロピニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(11mg, 0.028mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、キノリン(5.4mg, 0.042mmol)およびリンドラー触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.4mg, 0.0086mmol, 31%)を得た。

[0564] 参考例A-91.2-アミノー6-(3-メトキシー1-プロピニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド

MS m/e (ESI) 396.5 (MH⁺)

参考例A - 101に記載の2ーアミノー6ークロローN - (5-フェノキシーチオフェン - 2ーイルメチル) ーニコチナミド(15mg, 0. 042mmol)、メチル プロペルギル エ ーテル(3. 5mg, 0. 050mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 023mL, 0. 13mmol)、ピリジン(0. 011mL, 0. 13mmol)、触媒量のヨウ化銅(1)、テトラキス(トリフェ ニルホスフィン)パラジウム(0) (9. 6mg, 0. 0083mmol)およびN - メチルピロリジノ ン(1mL)の混合物を、120℃で4時間慢搾した。放冷後、反応液に木およびジクロロ メタンを加え抽出し、有機層をメンプランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を 留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1. 5mg, 0. 00030mmol, 7. 2%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH⁺)

[0565] <u>参考例A-92.2-アミノ-6-(2-(4-アミノ-フェニルアミン) - エチルアミノ) -</u> N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド

 $^1\mathrm{H}-\mathrm{NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm) : 2.80 (3H, brs), 3.28 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2 H, q, J=5.7Hz), 4.60 (2H, d, J=4.9Hz), 4.91 (1H, t, J=5.7Hz), 5.68 (1H, d, J=8.6Hz) , 6.07 (1H, t, J=5.3Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.46 (2H, s), 6.52 (2H, d, J=8.8Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.29-7.34 (3H, m).

- [0566] <u>参考例A 93. 2 アミノ N (5 フェノキシ チオフェン 2 イルメチル) 6</u>
 (2 (4 スルファモイル フェニルアミノ) エチルアミノ) ニコチンアミド
 MS m/e (ESI) 539.47 (MH*)
- [0567] <u>参考例A 94. 2 アミノー6 (4 クロローベンジルアミノ) N (5 フェノキシーチオフェンー2 イルメチル) ニコチナミド</u>

参考例A -101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0. 10mmol)のジメチルスルホキシド(1m L)溶液に、4-クロロベンジルアミン(234 μ l, 1. 92mmol)およびN, N-ジイソブロビルエチルアミン(1. 0mL, 5. 74mmol)を加え、140 $^{\circ}$ Cにて2. 5日間攪拌した

。反応混合物にエタノールアミン(116 μ l, 1.92mmol)およびN, Nージイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にてさらに2.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(13.8mg, 0.024mmol, 24%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 465.07(MH⁺)

[0568] 参考例A-95、2-アミノー6-(4-フルオローベンジルアミノ)-N-(5-フェノキ シーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

[0569] 参考例A − 96. 2−アミノー6−(4−メトキシーベンジルアミノ) − N−(5−フェノキシーチオフェン−2−イルメチル) − ニコチナミド

参考例A-126と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノー6ークロローN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド(32mg, 0.091mmol)および4ーメトキシベンジルアミン(238 μ l, 1.82mmol)から標記化合物(19.4mg, 0.034mmol, 37%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。
MS m/e (ESI) 461.21(MH)

[0570] 参考例A-97.2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6 -(4-トリフルオロメチルーベンジルアミノ)-ニコチナミド

参考例 Λ -126と同様の手法を用い、参考例 Λ -101に記載の2-アミノー6ークロローN-(5-フェノキシーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド(54mg, 0.15mmol) および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(330 μ l, 2.45mmol)から標記化合物(15.0mg, 0.024mmol, 16%)を得た。

MS m/e(ESI) 499.10(MH⁺)

[0571] <u>参考例A - 98. 6 - アセチル - 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ</u>ルメチル) - ニコチナミド

製造例A+-14に記載の2-アミノー6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(2.0mg, 0.0051mmol)およびアセトン(2mL)の混合物に、水(1mL)および濃硫酸(0.2mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(1.0mg, 0.0027mmol, 53%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.7Hz), 6.39-6 .40 (4H, m), 6.75 (1H, d, J=3.9Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz).

[0572] <u>参考例A - 99、(6 - アミノ-5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) -</u> カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - アセティックアシッド

窒素雰囲気下、参考例A-101に記載の2-アミノー6-クロローN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) ーニコチナミド (195mg, 0.542mmol)にグリシン(610mg, 8.13mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデクー7-エン(405 μ1, 2.71mmol)を加え、190℃にて4時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド (5mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンプレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(55.36mg,0.108mmol,20%)を得た。

MS m/e(ESI) 399.30(MH⁺)

[0573] <u>参考例A - 100. 2 - アミノー6 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - N - (5 - フ</u> エノキシーチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

よび水(0.5mL)の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.6mg, 0.037mmol)および酢酸ナトリウム(3.0mg, 0.037mmol)を加え、加熱湿流下、6時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(8.3mg, 0.022mmol, 90%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}^{1}$) δ (ppm) : 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7Hz), 6.36 (1 H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.9Hz), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz).

[0574] <u>参考例A - 101. 2-アミノ-6-クロローN - (5-フェノキシーチオフェンー2-イ</u> ルメチル) - ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロローニコチニックアシッド (400mg, 2. 31mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 78 mL, 5. 6mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 23g, 2. 8mmol)および製造例26に記載のCー(5-フェノキシーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(572mg, 2. 8mmol)を加え、室温で13時間30分機件した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg, 1. 05mmol, 46%)を得た。

 $^1\mathrm{H-NMR}$ Spectrum (DMSO – d $_6$ δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07 – 7.17 (3H, m), 7.36 – 7.4 1 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

[0575] <u>参考例A - 102. 2 - アミノー6 - シク</u>ロプロピル - N - (5 - フェノキシーチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-168に記載の2-アミノーN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメ チル)-6-ビニルーニコチナミド (6.0mg, 0.017mmol)およびトルエン(0.5mL) の混合物に氷冷下、ジョードメタン (0.0055mL, 0.068mmol)およびジエチル ジンク (1.1Mトルエン浴液、0.046mL, 0.051mmol)を加え、室温で30分標料 した。反応液に水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.40mg, 0.00083mmol, 4.9%)を得た。MS m/e (ESI) 366.1 (MH)

[0576] <u>参考例A - 103. 2 - アミノー6 - シクロプロピルアミノーN - (5 - フェノキシーチオフ</u> ェンー2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0. 083mmol)をジメチルスルホキシド(1 mL) およびN, N - ジイソプロビルエチルアミン(0. 5mL) の混液に溶解し、シクロプロビルアミン(0. 058mL, 0. 84mmol)を加え、封管中で15時間30分加温(油浴の温度:130℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(15mg, 0. 039mmol, 47,5%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.52-0.57 (2H, m), 0.74-0.80 (2H, m), 2.4 7-2.54 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.09 (1H, brs), 6.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.0 8-6.14 (1H, m), 6.34-6.42 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0577] <u>参考例A - 104、2 - アミノ - 6 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシーチオフェン - イルメチル) - ニコチンアミド</u>
MS m/e (ESI) 395.22 (MH[†])

[0578] <u>参考例A - 105. 2 - アミノ - 6 - (2 - エトキシ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド</u>

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン -2-イルメチル) -ニコチナミド(100mg, 0. 28mmol)をジメチルスルホキシド(2 mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、2-エトキシ エチルアミン(0. 051mL, 0. 49mmol)を加え、封管中で32時間40分加温(油溶 WO 2006/016548 230 PCT/JP2005/014505

の温度:130℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物 (37mg, 0.09mmol, 32%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆ δ (ppm): 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.35-3.47 (6H, m), 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 7.05-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0579] <u>参考例A - 106. 2 - アミノー6 - エチルアミノ - N - (5 - フェノキシーチオフェン - </u> 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1 mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、エチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で17時間加温(油浴の温度として135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(117mg, 0.32mmol, 57%)を得た。

¹H – NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.24 – 3.32 (2H, m), 4.56 – 4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 – 6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06 – 7.12 (3H, m), 7.29 – 7.34 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

[0580] <u>参考例A - 107. (±) -2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシーチオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - (R) -3 - ヒドロキシーブチリックアシッド</u>

参考例A - 99と同様の手法により、参考例A - 101に記載の2 - アミノー6 - クロローN - (5 - フェノキシーチオフェンー2 - イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)および(L) - スレオニン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオ

ロ酢酸塩 (12mg, 0. 022mmol, 26%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH[†])

[0581] <u>参考例A - 108. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - フェニル - プロピオニックアシッド</u>

参考例A - 99と同様の手法により、参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロローN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)および(±) - フェニルアラニン(140mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(11mg, 0.019mmol, 23%)を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 (MH[†])

[0582] 参考例A-109. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシーチオフェン-2-イ ルメチル)ーカルバモイル)ーピリジン-2-イルアミノ)-4-メチルーペンタノイック アシッド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロローN-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)および(D)ーロイシン(110mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(6.8mg, 0.012mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 (MH[†])

[0583] <u>参考例A-110.(±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-メトキシープロピオニックアシッド</u>

参考例A - 99と同様の手法により、参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロローN - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)および(±) - O - メチルセリン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.5mg, 0.0099mmol, 12%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH[†])

[0584] <u>参考例A - 111. (±) -2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ</u> ルメチル) - カルパモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ベンタンジオイックアシッド 参考例A - 99と同様の手法により、参考例A - 101に記載の2 - アミノ- 6 - クロローN - (5 - フェノキシーチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.08 3mmol)および(±) - グルタミン酸(122mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.7mg, 0.0029mmol, 3.5%)を得た。
MS m/e (ESI) 471.4 (MH)

[0585] <u>参考例A-112、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(5-フェノキシーチ</u> オフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

エチレングリコール(0.7mL)に水素化ナトリウム(3.1mg, 0.078mmol,60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(1)、参考例A-102に記載の2-アミノ-6-クロローN - (5-フェノキシーチオフェン2-イルメチル) - ニコチナミド(4.0mg, 0.011mm ol)を順次加え、65℃で2時間攪拌した。90℃でさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.26mg, 0.00052mmol, 4.7%)を得た。MS m/e (ESI) 386.2 (MH)

[0586] <u>参考例A-113.2-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-N-(5-フェノキ</u> シーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A - 101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) ーニコチナミド(170mg, 0. 47mmol)をジメチルスルホキシド(2 mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、エタノールアミン(0. 428mL, 7. 1mmol)を加え、封管中で15時間20分加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(138mg, 0. 36 mmol, 76%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 3.24-3.31 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2 Hz), 5,70 (1H, d, J= 8.4 Hz), 6.46 (1H,

d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02 (2H, brs), 7.04—7.14 (3H, m), 7.34—7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J=5.6 Hz).

[0587] <u>参考例A - 114. 2 - アミノー6 - ヒドロキシメチル - N - (5 - フェノキシーチオフェン</u> - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例A+-15に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニルーニコチナミド(98mg, 0.16mmol) およびテトラヒドロフラン(1.5mL)の混合物に、-78℃でn-ブチルリチウム(2.4Mへキサン溶液, 0.32mL, 0.80mmol)を滴下し、同温で1時間40分攪拌した。同温でN, N-ジメチルホルムアミド(0.037mL, 0.48mmol)を加え、35分攪拌後、同温でシアン化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.80mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下し、-3℃で1時間攪拌した。反応液を-78℃とし、酢酸(0.091mL, 1.6mmol)を加え、徐々に0℃に昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(19mg, 0.053mmol, 33%)を淡黄色油状物として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$ δ (ppm) : 4.58 (2H, s), 4.64 (2H, d, J=5.5Hz) , 6.38 (1 H, d, J=3.7Hz) , 6.43 (1H, brs) , 6.48-6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz) , 7.08 -7.13 (3H, m), 7.30 -7.34 (2H, m) , 7.59 (1H, d, J=7.9Hz).

[0588] <u>参考例A - 115、2 - アミノー6 - イソプロポキシ - N - (5 - フェノキシーチオフェン</u> - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17mg, 0.096mmol)、イソプロパノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (4.3mg, 0.0086mmol, 9.0%)を得た。MS m/e (ESI) 384.2 (MH)

[0589] <u>参考例A - 116. 2 - アミノ - 6 - 外キシ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ</u>ルメチル) - ニコチナミド

製造例A+-10に記載の2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン<math>-2-

イルメチル) - ニコチナミド(27mg, 59 µ mol)、亜硝酸ナトリウム(4.1mg, 59 µ mol) かまび硫酸(数滴)をメタノール(5mL)に溶解し、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した後、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(0.7mg)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32(MH⁺).

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.01 (1H, d, J=8.6Hz), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=3.3Hz), 7.08—7.12 (3H, m), 7.22—7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t, J=8.6Hz), 7.50 (1H, t, J=8.8Hz).

- [0590] <u>参考例A-117. 2-アミノ-N-(5-ベンプフラン-5-イルメチル-チオフェン-</u> 2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド MS m/e (ESI) 407.85 (MH[†])
- | 参考例A 118. 2 アミノ-N (5 ベング「1, 3]ジオキソール 5 イルメチル チオフェン 2 イルメチル) 6 メトキシメチル ニコチンアミド

 ¹H NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 5.96 (2H, d, J=1.2Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 6.77-6.84 (3H, m), 7.12 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.97 (1H, t, J=6.0Hz).
- [0592] <u>参考例A-119.2-アミノ-6-</u> <u>メ</u>トキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)ーニコチンアミ<u>ド</u>

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.46(3H, s) , 4.41(2H, s) , 4.64–4.66(2H, m) , 6.32(1H, br s), 6.39(1H, d, J=3.8Hz) , 6.47(2H, br s) , 6.71(1H, d, J=7.9Hz) , 6.74(1H, d, I=3.8Hz) , 7.08–7.13(3H, m) , 7.31–7.35(2H, m) , 7.62 (1H, d, I=7.9Hz).

[0593] 参考例A-120.2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-メトキシメチ ルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 377 (MH⁺)

[0594] <u>参考例A-121.2-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6</u> -メトキシメチルーニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):3.44 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.66 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.25–6.34 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20–7.27 (3H, m), 7.27–7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz).

- [0595] <u>参考例A 122. 2 アミノ-N (5 (3 クロローフェノキシ) チオフェン 2 イルメチル) 6 メトキシメチルーニコチンアミド</u>
 MS m/e (ESI) 404 (MH[†])
- [0596] <u>参考例A −123、2−アミノ−N−(5−(3−フルオロ</u>−フェノキシ) −チオフェン−2 <u>−イルメチル</u>) −6−メトキシメチルーニコチンアミド MS m/e (ESI) 388 (MH¹)
- [0597] <u>参考例A − 124、2−アミノ−6−(3−メトキシ−プロピル) − N−(5−フェノキシ−</u> <u>チオフェン−2−イルメチル) − ニコチナミド</u> 参考例A − 90に記載の2−アミノ−6−(3−メトキシ−1−(Z) −プロペニル) − N

- (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(3.0mg, 0.0059 mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、トリエチルアミン(3.6mg, 0.03 6mmol)および10%パラジウムーカーボン(50%含水,5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.48mg, 0.00094mmol, 16%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.3 (MH⁺)

[0598] <u>参考例A - 125、2 - アミノ - 6 - メチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2</u> - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン -2-イルメチル) -ニコチナミド(200mg, 0. 56mmol)をジメチルスルホキシド(1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL) の混液に溶解し、メチルアミン(2 Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で14時間加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.41mmol, 73%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.64—4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.03—6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.44 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06—7.12 (3H, m), 7.29—7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0599] 参考例△-126、2-アミノー6-ベンジルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン -2-イルメチル) -ニコチナミド

参考例A - 101に記載の2-アミノー6-クロロ-N - (5-フェノキシーチオフェン - 2-イルメチル) - ニコチナミド(110mg, 0.31mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、ベンジルアミン(1.8mL, 16.5mmol)およびN, N - ジイソプロピ ルエチルアミン(0.5mL, 2.94mmol)を加え、135℃にて17時間攪拌した。反応 混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマ トグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)に て精製し、標記化合物(23.4mg, 0.0429mmol, 14%)をトリフルオロ酢酸塩と して得た。

MS m/e(ESI) 431.27(MH⁺)

[0600] <u>参考例A - 127、2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6</u> - プロポキシ - ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノー6-クロロニコチニックアシッド (17mg, 0.096mmol)、プロパノール (0.5mL)およびC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (5.3mg, 0.011mmol, 11%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.1 (MH⁺)

[0601] <u>参考例A - 128、2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6</u> - プロピルアミノ - ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン -2-イルメチル)ーニコチナミド(200mg, 0. 56mmol)をジメチルスルホキシド(2 mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、プロピルア ミン(0. 685mL, 8. 3mmol)を加え、封管中で13時間加温(油浴の温度:135℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機 層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(89mg, 0. 2 3mmol, 42%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.6Hz), 1.54—1.64 (2H, m), 3 .16—3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.69 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.36 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06—7.12 (3H, m), 7.29—7.35 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

[0602] <u>参考例A - 129、2 - アミノ- N - (5 - フェノキシーチオフェン - 2 - イルメチル) - 6</u> - ((ピラジン - 2 - イルメチル) - アミノ) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 433.15(MH⁺)

¹H—NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.33(2H, d, J=5.6Hz), 4.68(2H, s), 5.99(1H, d, J=8.4Hz), 6.48(1H, d, J=3.6Hz), 6.73(1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.82-7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz), 8.60 (1H, dd, J=2.4,1.2Hz), 8.67 (1H, d, J=1.2Hz), 8.69-8.79(1H, m).

- [0603] <u>参考例A 130. 2 アミノ N (5 フェノキシーチオフェン 2 イルメチル) 6</u>
 ((ピリジン 2 イルメチル) アミノ) ニコチンアミド
 MS m/e (ESI) 432.17 (MH[†])
- <u>モイル)ーピリジン−2−イルアミノ)−プロピオニックアシッド</u> 製造例Λ+−7に記載の2−クロロ−N−(5−フェノキシーチオフェン−2−イルメ チル)−ニコチナミド(51mg, 0.15mmol)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に

[0604] <u>参考例A-131.3-(3-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバ</u>

、tertーブチル 3ーアミノプロパノエート 塩酸塩(32mg, 0.178mmol)およびトリエチルアミン(27μl, 0.192mmol)を加え、120℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(49mg, 0.36mmol)を加え、120℃にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(500μl, 6.49mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.44mg, 0.0067mmol, 4.5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 398.52(MH⁺)

[0605] 参考例A-132, 2-クロローN-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イ ルメチル) -6-メチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-クロロー6ーメチルニコチニックアシッド(230 mg, 1.35mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.35mmol)から標記化合物(330mg, 0.877mmol, 65,0%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) & (ppm): 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.6 0-6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=4.0Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

[0606] 参考例A-133、2-(シクロプロピルメチルーアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフ ェン-2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例 Λ + -7に記載の2- ρ ロロ-N-(5-Dェノキシーチオフェン-2- ℓ ルメチル)-ニコチナミド(64mg,0.186mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン<math>(48 μ l,0.56mmol)を加え、120Cにて14時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体 ℓ クロマトグラフィー ℓ アセトニトリルー水系移動相 ℓ 0.1%トリフルオロ酢酸含有 ℓ 0を用いた)にて精製し、標記化合物 ℓ 15.6mg, ℓ 0.0316mmol, ℓ 17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 380.43(MH⁺)

WO 2006/016548 239 PCT/JP2005/014505

[0607] <u>参考例A - 134. 2 - (2 - メトキシーエチルアミノ) - N - (5 - フェ/キシーチオフェ</u> ンー2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 Λ + -7に記載の2-Dロロ-N-(5-DェJキシ- \mathcal{F} オDェン-2-Iルメ \mathcal{F} ル) - ニコチナミド (16mg, 0.046mmol)の1- \mathcal{F} メ \mathcal{F} ルー2- \mathcal{F} ピロリドン (2mL)溶液に、2- \mathcal{F} メトキシエチルアミン (6 μ L, 0.07mmol)、水素化ナトリウム (4mg, 0.092mmol, 60% in oil)を加え、110 $^{\circ}$ Cにて8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物 (0.67mg, 0.0013mmol, 2.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 384.16(MH)

[0608] <u>参考例</u>△−135、2−メチル−N−(5−フェノキシ−チオフェン−2−イルメチル) — ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、2-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0. 29mmo l) および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(60mg, 0. 29mmol)から標記化合物(40mg, 0. 123mmol, 42. 4 %)を淡褐色 固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.5 0-6.63 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.3 5-7.40 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz).

[0609] <u>参考例A-136.2-メチルアミノ-N-(5-フェ/キシ-チオフェン-2-イルメチ</u>ル) -ニコチナミド

製造例A+-6に記載の2-(エトキシメチルーアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(148mg, 0. 385mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(44mg, 1. 15mmol)を加え、100℃で30分、次いで110℃で20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム(35mg, 0. 925mmol)を加え、110℃で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽

WO 2006/016548 240 PCT/JP2005/014505

出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(86mg, 0. 26mmol, 67%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 2.87 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18(3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10-8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J=5.6Hz).

[0610] <u>参考例A-137.6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イ</u> ルメチル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-アミノーニコチニックアシッド(37mg, 0. 27m mol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(60mg, 0. 27mmol)から標記化合物(20mg, 0. 058mmol, 21. 6%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) 8 (ppm): 4.56 (2H, d, 6.0Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.77 (1H, t, J=6.0Hz).

[0611] <u>参考例A - 138. 6 - アミノ - N - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イルメチル) - ニュチナミド</u>

製造例24に記載のCー(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(170mg, 0.83mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(130mg, 0.91mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液にベングトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(400mg, 0.91mmol)およびトリエチルアミン(0.3mL, 2.2mmol)を加え、60℃で35分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=50:1)にて精製し、標記化合物(130mg, 0.40mmol, 48.2%)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d_b δ (ppm): 4.45 (2H, d, 5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.43-6.54 (3H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

[0612] 参考例A-139.6-アミノ-N-(5-(4-フルオローフェノキシ)-チオフェン-2 ーイルメチル)ーニコチナミド

製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチル アミン(500mg, 2. 24mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(340mg, 2. 46 mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベングトリアゾールー1-イル ートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェード(1. 1g, 2. 46mm ol)およびトリエチルアミン(0. 6mL, 4. 48mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反 応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で3回洗浄した。有機層をNHシ リカゲルおよびシリカゲル(1:1)で敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルおよび メタノール(20:1)の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル とヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(560mg, 1. 63mmol, 7 2. 8%)を微黄色固体として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR Spectrum (DMSO-d}_{6}) \delta \text{ (ppm)}: 4.44 (2\text{H}, \text{ d}, \text{J=5.2Hz}), 6.39 (1\text{H}, \text{ d}, \text{J=8.8Hz}), 6.44-6.50 (3\text{H}, \text{m}), 6.72 (1\text{H}, \text{ d}, \text{J=2.4Hz}), 7.09-7.16 (2\text{H}, \text{m}), 7.16-7.24 (2\text{H}, \text{m}), 7.78 (1\text{H}, \text{d}, \text{J=8.8Hz}), 8.42 (1\text{H}, \text{s}), 8.74 (1\text{H}, \text{t}, \text{J=5.2Hz}).$

[0613] <u>参考例A - 140, 6 - アミノーN - (5 - (4 - クロローフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド</u>

参考例E-66と同様の手法により得られた、C-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0. 29mmol)および6-アミノーニコチニックアシッド(40mg, 0. 29mmol)から標記化合物(32mg, 0. 089mmol, 30. 7%)を白色固体として得た。

 $\begin{array}{l} H-NMR \; Spectrum \;\; (DMSO-d_{_{0}}) \; \delta \; (ppm): 4.45 \; (2H, \; d, \; 5.2Hz), \; 6.39 \; (1H, \; d, \; J=8.4Hz), \\ 2), \; 6.48 \; (2H, \; s), \; 6.51 \; (1H, \; d, \; J=3.6Hz), \; 6.74 \; (1H, \; d, \; J=3.6Hz), \; 7.04-7.14 \; (2H, \; m), \\ 7.36-7.46 \; (2H, \; m), \; 7.78 \; (1H, \; d, \; J=8.4Hz), \; 8.43 \; (1H, \; s), \; 8.76 \; (1H, \; t, \; J=5.2Hz). \end{array}$

[0614] <u>参考例A-141.6-アミノ-N-(5-m-トリ</u>ルオキシーチオフェン-2-イルメチ

ル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例30に記載のC-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.36mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.52mmol)から標記化合物(243mg, 0.717mmol, 52.7)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.3 9 (1H, d, J=8.8Hz), 6.42-6.52 (3H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.7 4 (1H, t, I=5.6Hz).

[0615] <u>参考例A-142.6-アミノ-N-(5-p-トリルオキシーチオフェン-2-イルメチル</u>) ーニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.50m mol)および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(300mg, 1.37mmol)から標記化合物(265mg, 0.78mmol, 52.1%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_b) & (ppm): 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 6.3 8 (1H, d, J=8.8Hz), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 -7.00 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.73 (1H, t, J=5.6Hz).

[0616] <u>参考例A - 143. 6 - アミノ-N - (5 - (4 - フルオローベンジル) - チオフェン - 2</u> - イルメチル) - ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例38に記載のC-(5-(4-フルオローベンジル)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(35mg, 0. 16mmol)および6ーアミノニコチニックアシッド(24mg, 0. 17mmol)から標記化合物(46mg, 0. 13mmol, 81. 2%)を自色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.3 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (2H, m), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 8

WO 2006/016548 243 PCT/JP2005/014505

4Hz), 8.69 (1H, t, J=5.6Hz).

[0617] <u>参考例A - 144. 6 - アミノ - N - (5 - ベンジル - チ</u>オフェン <u>- 2 - イルメチル) - ニ</u> コチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-アミノニコチニックアシッド(37mg, 0. 27mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(54mg, 0. 27mmol)から標記化合物(27mg, 0. 082mmol, 31. 0 %)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 4.03 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.3 7 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 7.15 -7.30 (5H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.68 (1H, t, J=5.2Hz).

[0618] 参考例A-145.6-アミノ-N-(5-(3-クロローベンジル)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロローベンジルー2-イル)メチルアミン(50mg, 0. 21mmol)および6ーアミノニコチニックアシッド(32mg, 0. 23mmol)から標記化合物(42mg, 0. 12mmol, 56. 0%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_δ) δ (ppm): 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.3 8 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16 —7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, s), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0619] <u>参考例A - 146. 6 - アミノーN - (5 - (3 - フルオローベンジル) - チオフェン - 2</u> - イルメチル) - ニコチナミド

製造例53に記載の5-(3-フルオローベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(485mg, 2. 2mmol)の7Nアンモニア/メタノール(30mL)溶液にラネーニッケル(1g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、C-(5-(3-フルオローベンジル-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1. 3mmol, 59. 6%)を褐色油状

物として得た。得られたC-(5-(3-フルオロ-ベンジル-2-イル)-メチルアミン (50mg, 0. 226mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0. 248mmol)を用いて参考例Q-6と同じ手法により、標記化合物(44mg,0. 129mmol,57. 1%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 4.06 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.3 8 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=2.0Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96 -7.10 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0620] <u>参考例A - 147. 6 - アミノ - N - (5 - (3 - クロローフェノキシ) - チオフェン - 2 -</u> イルメチル) - ニコチナミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(30mg, 0. 13mmol)および6ーアミノーニコチニックアシッド(17mg, 0. 13mmol)から標記化合物(8. 21mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 360.3(MH[†])

[0621] <u>参考例A - 148. 6 - アミノ - N - (5 - (2 - フルオローフェノキシ) - チオフェン - 2 -</u> イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-75と同様の手法により、6-アミノーニコチニックアシッド(21mg, 0. 15 mmol) および製造例161に記載のC-(5-(2-フルオローフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(33. 5mg, 0. 15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(26. 6mg)を淡黄色油状物として得た後、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて再精製し、標記化合物(7. 8mg, 0. 023mmol, 15. 1%)を淡黄色周体として得た。

MS m/e (ESI) 344(MH[†])

[0622] <u>参考例A - 149. 6 - アミノ-N - (5 - (2 - シクロプロピルビニル) チオフェン - 2 - </u> イルメチル) ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド(35mg、0.251mmol)、製造例151に記載のC-(

5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン(45mg, 0. 251 mmol)、ベングトリアゾールー1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(133mg, 0. 301mmol)およびトリエチルアミン(0. 042mL, 0. 301mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(50mg, 0. 167mmol, 66. 6%)を白色固形物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.44-0.52(2H, m), 0.76-0.84(2H, m), 1.45 -1.55(1H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(2H, s), 5.53(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.2 1(1H, d, J=5.6Hz), 6.49(1H, d, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.66(1H, d, J=3.6 Hz), 6.83(1H, d, J=3.6Hz), 7.88(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.4Hz).

[0623] <u>参考例△-150.6-アミノ-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2</u> -イルメチル)-ニコチンアミド

¹H.—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43–6.52 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

[0624] <u>参考例A - 151. 6 - アミノ-N - (5 - (3 - シアノ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド</u>

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.68(2H, d, J=5.6Hz), 4.78(2H, s), 6.27(1H, b rs), 6.38–6.40(1H, m), 6.49–6.52(1H, m), 6.74–6.75(1H, m), 7.08–7.10(2H, m), 7.30–7.33(2H, m), 7.88–7.91(1H, m), 8.48–8.49(1H, m).

[0625] <u>参考例A-152. N-(5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-6-(カルバモ</u> <u>イルメチルーアミノ)-ニコチナミド</u>

製造例A+-4に記載の(5-((5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル) - カ ルバモイル) ーピリジン-2-イル) - カルバモイルメチルーカルバミックアシッド ter tープチルエステル(23mg, 0. 047mmol)に5N塩酸(1. 5mL)およびエタノール(10mL)を加えて、80℃で10分機枠した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸 エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (12mg, 0. 031mmol, 67. 1%) を褐色油状物として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_e$) δ (ppm): 4.00-4.07 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.46 (1H, t, J=6.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

[0626] <u>参考例A - 153. 6 - (エトキシメチルーアミノ) - N - (5 - フェノキシーチオフェン -</u> 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 138に記載の6-アミノーN - (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド(600mg, 1. 8mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5,5-ジメチルイミダブリン-2,4-ジオン(260mg,2. 0mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(3mL)を加え、加熱還流下、30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(457mg,1、19mmol,66、1%)を白色固体として得た。

 $^{1}\text{H}-\text{NMR Spectrum (DMSO-d}_{6}) \delta \text{ (ppm)} : 1.05 \text{ (3H, t, J=7.2Hz)}, 3.42 \text{ (2H, q, J=7.2Hz)}, 4.47 \text{ (2H, d, J=5.6Hz)}, 4.73 \text{ (2H, d, J=6.8Hz)}, 6.44-6.50 \text{ (1H, m)}, 6.55 \text{ (1H, d, J=8.8Hz)}, 6.74 \text{ (1H, d, J=3.6Hz)}, 7.03-7.15 \text{ (3H, m)}, 7.30-7.40 \text{ (2H, m)}, 7.83-7.92 \text{ (2H, m)}, 8.53 \text{ (1H, d, J=2.0Hz)}, 8.85 \text{ (1H, t, J=5.6Hz)}.$

[0627] <u>参考例A-154, 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ</u>)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-153と同様の手法により、参考例A-139に記載の(6-アミノ-N-(5-(4-フルオローフェノキシ)ーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド(200 mg, 0.58mmol)から標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) δ (ppm): 1.03-1.10 (3H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73(2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.49 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=2.8Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.83-7.90

(2H, m), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

[0628] <u>参考例A - 155. 6 - (エトキシメチルーアミノ) - N - (5 - m - トリルオキシーチオフ</u> エン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 153と同様の手法により、参考例A - 141に記載の6-アミノーN - (5-m-トリルオキシーチオフェンー2-イルメチル) - ニコチナミド(220mg, 0. 65m mol)から標記化合物(84mg, 2. 05mmol, 31. 5%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆)δ (ppm): 1.03-1.10 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

[0629] <u>参考例A - 156. N - (5 - (3 - フルオロ-フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチ</u> ル) - 6 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ニコチナミド

製造例A + -2に記載の(5-((5-(3-フルオローフェノキシ)ーチオフェン-2 ーイルメチル)ーカルバモイル)ーピリジン-2-イル)ーカルバミックアシッド tertー ブチルエステル(100mg, 0. 227mmol)およびメトキシエチルプロミド(38mg, 0. 2 72mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(11mg, 0. 272mmol, 60% in oil)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に5N塩酸を加え、80 でで5分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を被圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)で精製して、標記化合物(39mg, 0.097mmol, 42.8%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) & (ppm): 3.24 (3H, s), 3.41-3.46 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=9.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

[0630] <u>参考例A - 157. 6 - 外キシメチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメ</u> チル) - ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-メトキシメチルニコチニックアシッド(60mg, 0.

WO 2006/016548 248 PCT/JP2005/014505

36mmol) および製造例26に記載のC - (5 - フェノキシーチオフェン - 2 - イル)メチルアミン (64mg, 0. 36mmol)から標記化合物(56mg, 0. 158mmol, 43. 9 %)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆ $^{\circ}$ $^{\circ}$ (ppm): 3.38 (3H, s), 4.53-4.57 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz), 9.31 (1H, t, J=5.6Hz).

[0631] <u>参考例A-158、N-(5-(3-クロロ-ベンジル)</u>-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

参考例A-145に記載の6-アミノ-N-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0. 3mmol)のメタノール(10mL)溶液に5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(43mg,0. 33mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0. 5mL)を加え、加熱環流下、2時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(65mg,0. 16mmol,54%)を微黄色周体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d_o) δ (ppm) : 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, d, J=6.8Hz), 6.54 (1H, d, J=8.4Hz), 6.69 – 6.73 (1H, m), 6.76 – 6.80 (1H, m), 7.17 – 7.34 (4H, m), 7.84 – 7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t, J=6.0Hz).

[0632] <u>参考例A-159. N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメ</u> チルーアミノ)-ニコチナミド

参考例A-144に記載の6-アミノ-N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(210mg, 0. 65mmol)および5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4 -ジオン(92mg, 0. 71mmol)のメタノール(15mL)の溶液に、加熱還流下、37% ホルムアルデヒド水溶液(2. 5mL)を3回に分けて加えながら、1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化

合物(210mg, 0.57mmol, 87.6%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d) δ (ppm): 3.14-3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=4.8Hz), 4.68 (2H, d, J=7.2Hz), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14-7.30 (5H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=4.8Hz)

[0633] 参考例A-160. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6ーメチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-メチルニコチニックアシッド(49mg, 0, 36m) mol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イ ル)メチルアミン (100mg, 0, 36mmol)から標記化合物(53mg, 0, 154mmol, 43. 0%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₂) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=6.4Hz), 6.5 8-6.61 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.92-7.03 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 8.1 0 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz).

[0634] 参考例A-161,6-メチル-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0, 29mmo 1)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミ ン(49mg, 0. 24mmol)とから標記化合物(31mg,0. 095mmol,32. 9 %)を白色 固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_c) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.4 9 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (3H, m) . 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz),

参考例A-162. N-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-[0635] <u>6ーメチルーニコチナミド</u>

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロローベン ジル-2-イル) -メチルアミン(80mg, 0, 34mmol)および6-メチルニコチニック アシッド(46mg, 0. 34mmol)から標記化合物(32mg, 0. 089mmol, 26. 4%)を 白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d, 5.6Hz), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.36 (5H, m), 8.08 (1H, d, J=2.0, 8.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz), 9.18 (1H, t, J=5.6Hz).

[0636] 参考例A-163.6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A - 153に記載の6 - (エトキシメチルーアミノ) - N - (5 - フェノキシーチ オフェンー2 - イルメチル) - ニコチナミド (427mg, 0. 92mmol) のジメチルスルホ キシド (5mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (100mg, 2. 7mmol)を加え、100℃で 15分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を3回水洗した。有 機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラ フィー (酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエ ーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物 (150mg, 0. 44mmol, 4 8. 1%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) & (ppm): 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (1H, d, J=3.6Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0637] <u>参考例A - 164、N - (5 - (4 - フルオロ-フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド</u>

参考例 Λ -163と同様の手法により、参考例 Λ -154に記載の6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - (4 - フルオローフェノキシ) - チオフェン- 2 - イルメチル) - ニュチナミドから標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色固体として得た。 1 H - NMR Spectrum (DMSO - d $_{0}$ δ (ppm) : 2.76-2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J=8.4Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.70-6.75 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.08-7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4Hz), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0638] <u>参考例A-165. N-(5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチ</u>

ル) -6-メチルアミノ-ニコチナミド

製造例A+-3に記載の(5-((5-(3-フルオロ-フェノキシ) -チオフェン-2 -イルメチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)メチルーカルバミックアシッド tert -ブチルエステル(87mg, 0. 19mmol)にエタノール(20mL)および5N塩酸(0. 8 mL)を加え、80℃で25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(58mg, 0. 162mmol, 85. 5%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7 .06 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

[0639] <u>参考例△−166、N−(5−ペンジルーチオフェン−2−イルメチル)−6−メチルアミ</u> ノ−ニコチナミド

参考例A-159に記載のN-(5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-6-(外キシメチルーアミノ)ーニコチナミド (183mg, 0.52mmol) のジメチルスルホキ シド(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(120mg, 3.12mmol)を加え、140℃で 5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。 有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物 (68mg, 0.20mmol, 38.8%)を緑色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) 8 (ppm): 2.77 (3H, d, J=4.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.4 6 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0640] 参考例A-167. 6-メチルアミノーN-(5-m-トリルオキシーチオフェン-2-イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-155に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-m-トリルオキシ

ーチオフェンー2ーイルメチル)ーニコチナミド(70mg, 0. 17mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(20mg, 0. 51mmol)を加え、120℃で20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(53mg, 0. 15mmol, 88. 2%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 4.4 5 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (1H, d, J=3.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J=4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0641] <u>参考例A - 168. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6</u> - ビニル - ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (19mg, 0.017mmol) およびキシレン(1.5mL)の混合物に、ビニル(トリn-ブチル)チン(0.073mL, 0.25mmol)を加え、130℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(19mg, 0.054mmol,65%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) 8 (ppm): 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.49 (1H, dd, J=1.4, 10.7Hz), 6.22 (1H, dd, J=1.4, 17.3Hz), 6.27 (1H, brs), 6.36 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7. 35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz).

[0642] 参考例A-169. 2-アミノーN-(5-プロモー4-フェノキシーチオフェンー2-イルメチル) - ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例129に記載のC-(5-プロモー4-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン(500mg, 1.76mmol)および2-

アミノーニコチニックアシッド(267mg, 1. 94mmol)から標記化合物を逆相系高速 液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を 用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 405.94(MH⁺)

[0643] <u>参考例A - 170. 2 - アミノ - N - (5 - メチル - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ</u> ルメチル) - ニコチナミド

参考例A - 169に記載の2-アミノ-N - (5-プロモー4-フェノキシーチオフェン - 2-イルメチル) - ニコチナミド(30mg, 0.074mmol)、ジクロロ(1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II) (10mg, 0.015mmol) およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温でメチルマグネシウムプロミド(638 μl, 0.592mmol)を加え、室温で2時間撹拌し、さらに50℃で2時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.09(MH⁺)

[0644] <u>参考例A - 171、2 - アミノ - N - (4 - クロロ - 5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ</u>ルメチル) - ニコチナミド

参考例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド(21mg, 0.064mmol)およびN, Nージメチルホルムアミド(1mL) の混合物に、N-クロロスクシンイミド(13mg, 0.096mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.4mg, 0.016mmol, 24%)を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH[†])

[0645] <u>参考例A-172.2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-5-フェノキシーチオフェ</u> ン-2-イルメチル) -ニコチナミド

参考例A-171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.5mg, 0.0030mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 (MH⁺)

[0646] <u>参考例A - 173, 2, 6 - ジアミノ - N - (4 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド</u>
MS m/e (ESI) 383,246 (MH^{*})

[0647] <u>参考例A-174.2.6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシーピリジン-2-イルメ</u> チル) - ニコチンアミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO—d δ (ppm): 4.39(2H, d, J=5.9Hz), 5.16(2H, s), 5.68(1 H, d, J=8.6Hz), 6.09(2H, s), 6.94(2H, s), 7.20(1H, d, J=8.8Hz), 7.31–7.46(6H, m), 7 .69(1H, d, J=8.6Hz), 8.25(1H, d, J=2.9Hz), 8.35(1H, t, J=5.9Hz).

[0648] <u>参考例A-175、2、6ージアミノ-N-(5-フェノキシメチルーピリジン-2-イルメ</u> <u>チル)-ニコチンアミド</u>

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.64(2H, s), 4.68(2H, d, J=4.9Hz), 5.07(2H, s), 5.80(1H, d, J=8.4Hz), 6.50(2H, s), 6.96-7.01(3H, m), 7.26-7.35(4H, m), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=2.2Hz, 8.0Hz), 8.61(1H, d, J=1.7Hz).

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀) & (ppm): 2.93 (2H, td, J=6.0, 25.6 Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.75 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.07-7.18 (5H, m), 7.38 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.99 (1H, t, J=5.6 Hz).

[0651] 参考例A-178.2-アミノー6-エトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.27(3H, t, J=7.0Hz), 3.60(2H, q, J=7.2Hz), 4. 44(2H, s), 4.60(2H, d, 5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.73(1H, d, J=8.0Hz), 6.80(1H, dd, J=0.8, 7.6Hz), 6.88-6.91(1H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7. 46(2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61(2H, m), 8.17-8.18(1H, m).

[0652] <u>参考例A-179、2-アミノ-N-(5-インプロポキシメチルーチオフェン-2-イル</u>メチル)-6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 350 (MH⁺)

[0653] <u>参考例A-180、2-アミノ-N-(4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンジル)</u> -6-メトキンメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 408.27 (MH⁺)

 1 H – NMR Spectrum (CD $_{3}$ OD) δ (ppm):3.50(3H, s), 3.77(3H, s), 4.48(2H, d, J=4Hz), 4.57(2H, s), 5.04(2H, s), 6.84–6.88(2H, m), 6.94–6.98(4H, m), 7.23–7.29(3H, m), 8.27–8.29(1H, m).

[0654] <u>参考例A - 181. 2 - アミノ - N - (4 - (3 - クロローベンジルオキシ) - ベンジル) - </u> 6 - メトキンメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 412.26(MH⁺)

[0655] 参考例A-182、2ーアミノ-N-(4ープトキシメチルーベンジル)-6-メトキシメチ ルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH[†])

[0656] 参考例A-183.2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-プロポキシメチルーベン ジル)ーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺)

[0657] <u>参考例A - 184. 2 - アミノ-N - (3 - シクロプロピルメトキシーベンジル) - 6 - メトキシメチルーニコチンアミド</u>
MS m/e (ESI) 342 (MH[†])

[0658] 参考例A-185. 2-アミノ-N-(4-(6-フルオロービリジン-2-イルオキシメチル)ーベンジル)ー6-メトキシメチルーニコチンアミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm):3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.61(2H, d, J=5.6Hz),

5.33(2H, s), 6.26(1H, brs), 6.40(2H, s), 6.49(1H, dd, J=2.4, 7.6Hz), 6.66(1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.60(1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

[0659] <u>参考例A - 186、2 - アミノー6 - メトキシメチル - N - (4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド</u>

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):2.30(3H, s), 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.36(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.62(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.0Hz), 6.72(1H, d, J=5.2Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.0Hz), 8.02(1H, d, J=5.2Hz).

[0660] <u>参考例A - 187、2 - アミノ - N - (4 - (6 - フルオロービリジン - 2 - イルメトキシ) -</u> ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.13(2H, s), 6.22(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 6.96(2H, d, J=8.4Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.40–7.42(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

[0661] <u>参考例A - 188. 2 - アミノ - N - (4 - ブトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニ コチンアミド</u>

MS m/e (ESI) 344 (MH[†])

[0662] 参考例A-189、2-アミノ-N-(4-(2-エトキシ-エチル)-ベンジル))-6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺)

[0663] <u>参考例A - 190. 2 - アミノー6 - メトキンメチルーN - (4 - (5 - メチルービリジン - 2 - イルオキシメチル) - ペンジル) - ニコチンアミド</u>

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):2.25(3H, s), 3.45(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.34(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 6.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, s).

[0664] <u>参考例A-191.2-アミノ-N-(6-ベンジルーピリジン-3-イルメチル)-6-メ</u>

トキシメチルーニコチンアミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):3.45(3H, s), 4.15(2H, s), 4.39(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 6.32(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.4 Hz), 7.20–7.32(5H, m), 7.58(7.61(2H, m), 8.52(1H, d, J=2.0Hz).

[0665] 参考例△-192.2-アミノー6-メトキシメチルーN-(5-フェノキシメチルービリジン-2-イルメチル)ーニコチンアミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.41(2H, s), 4.72(2H, d, J=4.8Hz), 5.09(2H, s), 6.45(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 6.96-7.02(3H, m), 7.29-7.36(3H, m), 7.53(1H, s), 7.79(2H, d, J=7.9Hz), 8.63(1H, d, J=1.7Hz).

[0666] <u>参考例Λ - 193、2 - アミノー6 - メトキシメチル - N - (5 - フェノキシ - ピリジン - 2</u> - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.02 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0667] <u>参考例A - 194. 2 - アミノー6 - メトキシメチル - N - (4 - (2 - プロボキシ - エチル</u>) - ベンジル) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH¹)

[0668] <u>参考例ΛΛ-1、3-アミノーピラジン-2-カルボキシリック アシッド (5-フェノキ</u> シーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) & (ppm): 4.47 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.05–7.15 (3H, m), 7.24–7.40 (2H, m), 7.50 (2H, br s), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.28 (1H, t, J=6.4 Hz).

[0669] 参考例AA-2.3、5ージアミノービラジン-2-カルボキシリック アシッド 4ー(ビリ ジン-2-イルオキシメチル) - ベンジルアミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO – d_e) δ (ppm): 4.38(2H, d, J=6.4Hz), 5.3(2H, s), 6.67(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7.38(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, dt, J=2.0Hz, 7.8Hz), 8.16(1H, dd, J=2.0Hz, 4.8Hz), 8.54(1H, t, J=6.4Hz).

[0670] <u>参考例B-1.4-アミノーピリミジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ</u> -チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同じ手法により、4-アミノービリミジン-5-カルボキシリックアシッド (68mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)とから標記化合物(7mg,0. 021mmol.4.4%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.47-6.50 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8. 40 (1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.6Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

[0671] <u>参考例B-2、4ーアミノー2ープロピルアミノービリミジン-5-カルボキシリック アシ</u> ッド 4-(ビリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 0.86 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.55 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 4.38 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.32 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.9 6-7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, brs).

[0672] 参考例C-1、(2ーアミノー6、7ージヒドロー5Hーシクロペンタ[b]ピリジン-3ーカルボキシリックアシッド (5ーフェノキシーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド製造例C-5に記載の2ーアミノー6、7ージヒドロー5Hーシクロペンタ[b]ピリジンー3ーカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 56mmol)、トリエチルアミン(0. 188mL, 1. 35mmol)およびペンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(298mg, 0. 67mmol)をN、Nージメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(298mg, 0. 67mmol)をN、Nージメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例26に記載のCー(5ーフェノキシーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(138mg, 0. 67mmol)を加え、室温で15時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(77mg, 0. 21mmol, 38%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.95-2.03 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m)

, 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.45 (1H, d, J=4.0Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.97 (2H, br s), 7.07 – 7.17 (3H, m), 7.36 – 7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88 – 8.93 (1H, m).

[0673] <u>参考例D-1. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベン</u> ジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (9mg, 0.0517mmol) および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン (6mg, 0.0517mmol)から標記化合物 (14mg, 76%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.92-6.94(1H, m), 7. 01-7.03(2H, m), 7.07-7.17(3H, m), 7.26-7.36(3H, m), 7.70(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.39(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.51(1H, brs), 8.57(2H, s), 9.06(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0674] <u>参考例D-2. 「1, 5</u>]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 4ーベンジルオキ シベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(10mg, 0.0574mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(12mg, 0.0574mmol)から標記化合物(11mg,52%)を白色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.68(2H, d, J=6.4Hz), 5.08(2H, s), 6.97-6. 99(2H, m), 7.32-7.45(7H, m), 7.69(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.36-8.39(1H, m), 8.4 3(1H, brs), 8.54-8.60(2H, m), 9.04-9.06(1H, m).

[0675] <u>参考例D-3. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-フェノキシメ</u> チルーベンジルアミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.76(2H, d, J=6Hz), 5.07(2H, s), 6.94-6.99(3 H, m), 7.27-7.31(3H, m), 7.43-7.45(4H, m), 7.68-7.71(1H, m), 8.37-8.40(1H, m), 8.50(1H, brs), 8.55-8.60(1H, m), 9.05-9.06(1H, m).

[0676] <u>参考例D-4. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (1-(3-フルオ</u>ローベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例59に記載のC-(1-(3-フルオローベンジル)-1H-ピロール-3-イル)ーメチルアミン(59mg, 0. 287mmol)および製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(50mg, 0. 287mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(3mL)溶液にベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(152mg, 0. 344mmol)およびトリエチルアミン(80μL, 0. 574mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(49mg, 47%)を淡黄色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.03(2H, s), 6.26-6.27(1H, m), 6.66-6.67(1H, m), 6.74-6.75(1H, m), 6.81-6.84(1H, m), 6.92-6.94(1H, m), 6.96-7.01(1H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.67-7.70(1H, m), 8.31(1H, brs), 8.37-8.40(1H, m), 8.53-8.59(2H, m), 9.03-9.05(1H, m).

[0677] <u>参考例D-5. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(5-(3-フルオロ</u>フェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、[1, 5]ーナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(42mg, 0. 24mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(54mg, 0. 24mmol)から標記化合物(66mg, 0. 17mmol, 72, 5%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_b) & (ppm): 4.61 (2H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.58 (1H, t, J=6.4Hz).

[0678] <u>参考例D-6. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシー</u> チオフェン-2-イルメチル) - アミド

参考例Q-6と同じ手法により、[1, 5]ーナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (42mg, 0. 24mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)メチルアミン(49mg, 0. 24mmol)から標記化合物(15mg,0. 042mmol,1 7.3%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03-7.14 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.88 (1H, d d, J=4.0, 8.8Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.56 (1H, t, J=5.6Hz).

[0679] <u>参考例D-7. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(4-フルオ</u>ローフェノキシ) - チオフェン-2-イルメチル) - アミド

製造例D-1に記載の[1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(20mg, 0.115mmol)および製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェ/キシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン)(51mg, 0.23mmol)のジメチルスルホキシド(9mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(102mg,0.23mmol)およびトリエチルアミン(56μL, 0.43mmol)を加え、60℃で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル系)、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて順次精製し、標記化合物(8.6mg, 0.017mmol, 15%)を得た。

MS m/e (ESI) 379.76(MH⁺)

¹H—NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm):4.71(2H, d, J=6.4Hz), 6.38(1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02-7.09 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56-8.61(2H, m), 9.04(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.55-9.64 (1H, m).

[0680] <u>参考例D-8. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(3-クロローフェノキシ)</u>ーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド
MS m/e (ESI) 396.28 (MH¹)

[0681] <u>参考例D-9. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキンリック アシッド (5ーベンゾフラ</u> ン-2-イルメチルーチオフェン-2-イルメチル) - アミド MS m/e (ESI) 400.51 (MH⁺)

[0682] <u>参考例D-10. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-(6-フルオ</u> ロービリジン-2-イルオキシメチル) - ベンジルアミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):4.75(2H, d, J=6.0Hz), 5.34(2H, s), 6.47-6.49(1 H, m), 6.64-6.66(1H, m), 7.43-7.48(4H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.36-8.39(1H, m), 8.50(1H, brs), 8.55-8.60(2H, m), 9.04-9.06(1H, m).

[0683] <u>参考例E-1、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-ベンジル-フラン-2-</u> イル)-アミド

参考例Q-1と同様の手法により、製造例39に記載の5-ベンジルフラン-2-カルバルデヒドおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(200mg, 5.8mmol. 54.6%)を微黄色周体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀) & (ppm): 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.0 2 (1H, d, J=2.8Hz), 6.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16—7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.6, 8. 0Hz), 8.50 (1H, d, I=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, I=1.6, 4.4Hz), 9.16 (1H, t, I=5.6Hz).

[0684] <u>参考例E-2. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(5ーフェノキシーフランー2ー</u> <u>イルメチル)ーアミド</u>

参考例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(200mg, 1. 15mmol)および製造例49に記載のC-(5-フェノキシーフラン-2-イル)-メチルアミン(200mg, 1. 12mmol)から標記化合物(68mg, 0. 197mmol, 17. 2%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) & (ppm): 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 5.72 (1H, d, J=3.2Hz), 6.34 (1H, d, J=3.2Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.14-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.18 (1H, t, J=5.6Hz).

[0685] <u>参考例E-3. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(5ー(3ーフルオローフェノキ</u> シ)ーフランー2ーイルメチル)ーアミド

製造例51に記載の(5-(3-フルオローフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノー

ル(1.5g, 7.2mmol)、フタルイミド(1.1g, 7.2mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.9g, 7.2mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(3.5g, 7.9mmol)を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、白色固体(700mg)を得た。この固体(700mg)にエタノール(10mL)およびヒドラジンー水和物(0.3mL)を加え、90℃で15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、Cー(5ー(3ーフルオローフェノキシ)ーフランー2ーイル)ーメチルアミンを含有する淡黄色油状物(360mg)を得た。この油状物(360mg)およびキノリンー6ーカルボン酸(300mg, 1.7mmol)から参考例Qー6と同様の手法により、標記化合物(17mg, 0.046mmol, 2.7%)を褐色固体として得た。

 $^1\text{H}-\text{NMR Spectrum (DMSO}-\text{d}_0) \ \delta \ (\text{ppm}): 4.46 \ (2\text{H}, \text{d}, \text{J}=5.2\text{Hz}), 5.83 \ (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=3.2\text{Hz}), 6.36 \ (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=3.2\text{Hz}), 6.87-7.03 \ (3\text{H}, \text{m}), 7.38-7.45 \ (1\text{H}, \text{m}), 7.60 \ (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=4.0, 8.4\text{Hz}), 8.06 \ (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.8\text{Hz}), 8.16 \ (1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=2.0, 8.8\text{Hz}), 8.45 \ (1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=1.6, 8.4\text{Hz}), 8.51 \ (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=2.0\text{Hz}), 8.97 \ (1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=1.6, 4.0\text{Hz}), 9.19 \ (1\text{H}, \text{t}, \text{J}=5.2\text{Hz})$

[0686] 参考例E-4.キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (5-フェニルーフランー2-イ ルメチル)ーアミド

製造例E + -2に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ブロモーフラン-2-イルメチル) - アミド(200mg, 0. 60mmol)の1, 4-ジオキサン(5mL)溶液にフェニルボロニックアシッド(150mg, 1. 2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55mg, 0. 047mmol)および炭酸カリウム水溶液(2mol)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(65mg, 0. 198mmol、33,0%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_g) δ (ppm): 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 6.44 (1H, d, J=3. 2Hz), 6.88 (1H, d, J=3.2Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd

, J=4.0, 8.4Hz), 7.64 – 7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 – 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.26 (1H, t, J=6.0Hz).

[0687] <u>参考例E-5、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(2,4-ジフルオロ-フェノ</u> キシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法により、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(180mg, 1. 04mmol)および製造例77に記載のC-(5-(2, 4-ジフルオローフェノキシ)ー フラン-2-イル)-メチルアミン(258mg, 1. 15mmol)から標記化合物(71mg, 0 . 187mmol, 18%)を得た。

 1 H $^{-}$ NMR Spectrum (DMSO $^{-}$ d $_{6}$) δ (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.59 (1H, d, J=3.6Hz), 6.31 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06 $^{-}$ 7.13 (1H, m), 7.27 $^{-}$ 7.34 (1H, m), 7.44 $^{-}$ 7.51 (1H, m), 7.59(1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

[0688] <u>参考例E-6、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2、5-ジフルオローフェ</u> ノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法により、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(275mg, 1.59mmol)および製造例79に記載のC-(5-(2,5-ジフルオローフェノキシ)ーフラン-2-イル)ーメチルアミン(357mg, 1.59mmol)から標記化合物(194mg, 0.51mmol,32%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.78 (1H, d, J=3. 2Hz), 6.35 (1H, d, J=3.2Hz), 7.04-7.18 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

[0689] 参考例E-7. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)ーアミド

参考例日-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (188mg, 1. 16mmol) および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル) - フラン - 2-イル) - メチルアミン (279mg, 1. 36mmol)から標記化合物 (301mg, 0. 83 5mmol, 80%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{0}$) 6 (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0, 8.4Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=1.2Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.17 (1H, t, J=5.6Hz).

[0690] 参考例E-8、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジル アミド

6ーキノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(5 0mL)溶液に、N, N'ージシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4ーベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(4.31g, 定量的)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃¹δ (ppm): 4.65 (2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.97-7.00(2H, m), 7.31-7.35(3H, m), 7.37-7.45(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4, 4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-9.00(1H, m).

[0691] <u>参考例E-9、キ/リン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルオキシベンジル</u> アミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg,

- 0.58mmol)および製造例2に記載の3-ベンジルオキシベンジルアミン(126mg,
- 0.58mmol)から標記化合物(102mg, 48%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.92—6.95(1H, m), 6.98—7.02(2H, m), 7.27—7.32(2H, m), 7.34—7.38(2H, m), 7.41—7.43(2H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.1

6(1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-9.00(1H, m).

[0692] <u>参考例E-10. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェノキシベンジルアミド</u> 参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 58mmol)および製造例3に記載の4-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0. 5

8mmol)から標記化合物(63mg, 31%)を無色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59(1H, brs), 7.00 – 7.03(4H, m), 7.10 – 7.14(1H, m), 7.32 – 7.38(4H, m), 7.46 – 7.49(1H, m), 8.05 – 8.0 8(1H, m), 8.15 – 8.17(1H, m), 8.23 – 8.25(1H, m), 8.34(1H, s), 8.98 – 9.00(1H, m).

- [0693] <u>参考例E-11. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド</u> 参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg,
 - 0.58mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0.58mmol)から標記化合物(140mg, 69%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.92—6.95(1H, m), 7.01—7.05(3H, m), 7.09—7.14(2H, m), 7.30—7.36(3H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.21—8.24(1H, m), 8.32(1H, d, I=2.0Hz), 8.98—8.99(1H, m).

[0694] <u>参考例E-12. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ピリジン-2-イルメトキ</u>シ)ーベンジルアミド

製造例E+-1に記載のキノリンー6-カルボキシリックアシッド 4ーヒドロキシベンジルアミド(20mg, 0.0719mmol)および2-クロロメチルーピリジン 塩酸塩(12mg, 0.0719mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(298mg, 2.16mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 369.2 (MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD) δ (ppm): 4.60(2H, s), 5.37(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.8 Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz), 7.74-7.77(1H, m), 7.82-7.85(1H, m), 7.92-7.94(1H,

m), 8.18-8.20(1H, m), 8.29-8.35(2H, m), 8.59-8.60(1H, m), 8.70-8.71(1H, m), 8.79-8.81(1H, m), 9.08-9.09(1H, m).

[0695] <u>参考例E-13. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(ピフェニル-3-イルメチル</u>) - アミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 289mmol)および製造例5に記載のC-ピフェニル-3-イルーメチルアミン(48 mg, 0. 263mmol)から標記化合物(20mg, 21%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃ δ (ppm): 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 6.62(1H, brs), 7.34-7.49(6H, m), 7.55-7.62(4H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-9.00(1H, m),

[0696] <u>参考例E-14、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-メチル-ベンジルオ</u> キシ) - ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1で得たキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(10mg, 0.0359mmol)および3-メチルベンジルクロリド(5mg, 0.0359mmol)から標記化合物(2.5mg, 18%)を白色周体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3^1$ δ (ppm): 2.38(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 5.04(2H, s), 6.50(1H, brs), 6.97-7.00(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.22-7.35(5H, m), 7.46-7.50(1H, m), 8.06(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.99-9.00(1H, m).

[0697] <u>参考例E-15. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-フルオロ-フェノキ</u>シ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(52mg, 0.3 0mmol) および製造例8に記載の3-(4-フルオロフェノキシ)ーベンジルアミン(65 mg, 0.30mmol)から標記化合物(28mg, 25%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.64(1H, brs), 6.88-6.91(1H, m), 6.99-7.06(5H, m), 7.12-7.14(1H, m), 7.31-7.35(1H, m), 7.47-7.5

0(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15-8.17(1H, m), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, m),

9.00-9.01(1H, m).

[0698] <u>参考例E-16. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メトキシ-フェノキシ</u>) - ベンジルアミド

[0699] <u>参考例E-17、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメチル</u> -フェノキシ) -ベンジルアミド

29(1H, d, I=2.0Hz), 8.98(1H, dd, I=2.0, 4.4Hz).

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 2 9mmol)および製造例10に記載の3-(3ートリフルオロメチルーフェノキシ)ーベンジルアミン(77mg, 0. 29mmol)から標記化合物(39mg, 32%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.68(1H, brs), 6.93-6.95(1H, m), 7.05-7.06(1H, m), 7.14-7.25(3H, m), 7.31-7.47(4H, m), 8.04(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.2(1H, m), 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0700] <u>参考例E-18. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-フルオローフェノキ</u>シ) - ベンジルアミド

dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, d, J=1.6Hz), 8.99(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0701] <u>参考例E-19.2-(3-フェノキシーフェニル) - N-キノリン-6-イルーアセタミド</u> 参考例L-4と同様の手法により、6-アミノキノリン(50mg, 3.47mmol)および3 -フェノキシフェニルアセティックアシッド(79mg, 3.47mmol)から標記化合物(11 6mg, 94%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl) ³ (ppm): 3.77(2H, s), 6.98-7.06(4H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.34-7.44(6H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.09-8.16(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

[0702] <u>参考例E-20、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(フラン-2-イルメトキシ</u>) - ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(10mg, 0. 0 577mmol)および製造例12に記載の4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(12mg, 0. 0577mmol)から標記化合物(0. 7mg, 4%)を無色油状物として得た

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 5.02(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.99-7.02(2H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.35-7.36(2H, m), 7.47-7.50(2H, m), 8.05-8.08(1H, m), 8.16-8.18(1H, m), 8.24-8.27(1H, m), 8.33(1H, s), 9.00(1H, s).

[0703] <u>参考例E-21、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-2-イルメ</u> トキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(10mg, 0. 0 577mmol)および製造例13に記載の4ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ーベンジルアミン(13mg, 0. 0577mmol)から標記化合物(11mg, 53%)を無色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.23(2H, s), 6.60(1H, brs), 6.97-7.03(3H, m), 7.11-7.12(1H, m), 7.32-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.13-8.16(1H, m), 8.21-8.23(1H, m), 8.32(1H, s), 8.97-8.

WO 2006/016548 270 PCT/JP2005/014505

99(1H, m).

[0704] <u>参考例E-22. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-3-イルメ</u> トキシ) - ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 2 89mmol) および製造例14に記載の4ー(チオフェンー3ーイルメチル)ーペンジルアミン(63mg, 0. 289mmol)から標記化合物(78mg, 72%)を白色固体として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.51(1H, brs), 6.96-6.99(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.32-7.36(4H, m), 7.46-7.49(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.99(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

[0705] <u>参考例E-23、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-((S)-1-フェニルーエ</u> トキシ)ーベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(123mg, 0.712mmol)および製造例15に記載の4-((S)-1-フェニルーエトキシ)ーベンジルアミン(172mg, 0.712mmol)から標記化合物(219mg, 80%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 1.64(3H, d, J=6.4Hz), 4.58(2H, d, J=5.2Hz), 5.31(1H, q, J=6.4Hz), 6.47(1H, brs), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.26—7.27(2H, m), 7.32—7.39(3H, m), 7.46(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 8.97—8.98(1H, m).

[0706] 参考例E-24. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド 3ーベンジルアミノーベンジ ルアミド

製造例87に記載の3ーベンジルアミノーベンゾニトリル(57mg, 0. 27mmol)を0 ℃でテトラヒドロフラン(0. 5mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(52mg, 1 . 35mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水(52 μ1)、5N水酸化ナトリウム水溶液(52 μ1)、水(156 μ1)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減 圧留去し、(3ーアミノメチルーフェニル) ーベンジルーアミン(62mg, 0. 29mmol)を 油状物として得た。

(3ーアミノメチルーフェニル) ーベンジルアミン(62mg, 0. 29mmol)、キノリンー6 ーカルボキシリックアシッド(52mg, 0. 30mmol)、ベングトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(182mg, 0. 41mmol) およびトリエチルアミン(114 μl, 0. 81mmol)をN, Nージメチルホルムアミド(0. 5 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(73mg, 0. 198mmol, 73%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_o) δ (ppm): 4.22 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 6.25 (1H, t, J=6.0Hz), 6.40 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 6.50 (1H, d, J=7.7Hz), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, t, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, t, J=7.8Hz), 7.3 0 (2H, d, J=7.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.6Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.14 (1H, t, I=6.0Hz).

[0707] <u>参考例E-25、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノーベンジル</u> アミド

参考例E-24と同様の手法により、製造例88に記載の4-フェニルアミノーベング ニトリル(110mg, 0.566mmol)から(4-アミノメチルーフェニル)ーフェニルアミン(98mg, 0.494mmol)を油状物として得た。

次いで、得られた(4ーアミノメチルーフェニル) ーフェニルアミンおよびキノリンー6 ーカルボキシリックアシッド(108mg, 0. 623mmol)から標記化合物(52mg, 0. 14 7mmol, 26%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.66 (2H, d, J=5.5Hz), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H , brs), 6.96 (1H, t, J=7.4Hz), 7.07-7.10 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd , J=4.2, 8.4Hz), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, d, J=7.5Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0708] <u>参考例E-26、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベンジルーメチルーア</u> ミノ) - ベンジルアミド

製造例E+-3に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4ーベンジルアミノーベンジルアミド(30mg, 82 μ mol)、ホルマリン(9 μ 1, 115 μ mol)、トリアセトキシ 水素化ホウ素ナトリウム(25mg, 115 μ mol)および酢酸(数滴)をテトラヒドロフラン(1mL)に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。反応懸濁液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)し、標記化合物(11mg, 28 μ mol, 35%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.1 Hz), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21—7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t, J=7.2H z), 7.4 (1H, d, J=7.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=7.1Hz), 8.30 (1H, d, J=1.7Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0709] <u>参考例E-27、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェニルスルファニル-</u> ベンジルアミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例95に記載の3-フェニルスルファニル -ベンジルアミン(38mg, 0. 18mmol)およびキノリンー6-カルボキシリックアシッド (31mg, 0. 18mmol)から標記化合物(50mg, 0. 14mmol, 75%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.67 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, brs), 7.23-7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t, J=7.4Hz), 7.38 (2H, d, J=6.8Hz), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.5Hz), 8.3 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0710] <u>参考例E-28. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルスルファニル-</u> ベンジルアミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例101に記載の4-ベンジルスルファニル

ーベンジルアミン(84mg, 0. 37mmol)およびキノリンー6ーカルボキシリックアシッド (70mg, 0. 40mmol)から標記化合物(54mg, 0. 14mmol, 38%)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) δ (ppm): 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.9Hz), 7.18

—7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.9Hz).

[0711] <u>参考例E-29、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-メチルプトキシ)-</u> ベンジルアミド

製造例E + -4に記載のキノリンー6-カルボキシリックアシッド 3ーヒドロキシベンジルアミド(13mg, 0.048mmol)およびN, Nージメチルホルムアミド(0.5mL)の混合液に炭酸カリウム(13mg, 0.096mmol)および1-ヨード-3-メチルブタン(0.013mL, 0.096mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(12mg, 0.033mmol, 69%)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 0.96 (6H, d, J=6.6Hz), 1.65—1.70 (2H, m), 1.80—1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.7Hz), 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.56 (1H, b rs), 6.84—6.87 (1H, m), 6.93—6.98 (2H, m), 7.26—7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23—8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

[0712] <u>参考例E-30. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (Z) -4-スチリルーベンジ</u> ルアミド

製造例E+-5に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルエチニルーベンジルアミド(48mg, 0.13mmol)、キノリン(26mg, 0.20mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、リンドラー触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ

WO 2006/016548 274 PCT/JP2005/014505

チル=1:4)により精製し、標記化合物(45mg, 0.12mmol, 92%)を無色油状物 として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d) δ (ppm): 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 – 6.60 (2H, m), 7.16 – 7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 – 8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1,7Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.7Hz).

[0713] <u>参考例E-31、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチルーベ</u> ンジルアミド

参考例E-26と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例E+-6に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミルーベンジルアミド(50mg, 0. 17 2mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノーベンジルアミノーベンジルアミトの代わりにフェニルアミン(31 µ1, 0. 34mmol)を用いて、標記化合物(13. 8mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 368.5(MH⁺)

[0714] <u>参考例E - 32. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ((メチル - フェニル - ア</u> ミノ) - メチル) - ベンジルアミド

参考例E-26と同様の手法により、参考例E-31に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチルーベンジルアミド(30mg, 82 μ mol)から標記化合物(4.25mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。MS m/e (ESI) 382.3 (MH)

[0715] <u>参考例E - 33. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (4 - ニトロフェノキシ) - </u> <u>ベンジルアミド</u>

製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベン ジルアミド(3.0mg, 0.011mmol)、酢酸銅(II) (2.9mg, 0.016mmol)、モレキ ュラーシーブス4A(50mg)およびジクロロメタン(2mL)の混合液に、トリエチルアミン (0.0077mL, 0.055mmol)および4-ニトロフェニルボロニックアシッド(1.8mg , 0.011mmol)を加え、空気存在下室温で10日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.14mg,0.0022mmol,20%)を得た。

MS m/e (ESI) 400.2 (MH[†])

[0716] <u>参考例E-34、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド 3ー(4ーメタンスルホニルフ</u> ェノキシ) ーベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0mg, 0.011mmol)および4-メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド(2.2mg, 0.011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.21mg, 0.00038mmol, 3.5%)を得た。
MS m/e (ESI) 433.2 (MH)

[0717] <u>参考例E-35、4-(3-(((キノリン-6-カルボニル)アミノ)メチル)フェノキシ)ベ</u> ンノイックアシッド メチルエステル

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (3.0mg, 0.011mmol)および4-メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド (1.8mg, 0.011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.14mg, 0.00027mmol, 2.4%)を得た。
MS m/e (ESI) 413.3 (MH)

[0718] <u>参考例E-36、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-シアノフェノキシ)-</u> ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0mg, 0.011mmol)および3-シアノフェニルボロニックアシッド(2.6mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.25mg, 0.00051mmol, 4.6%)を得た。
MS m/e (ES) 380.1 (MH)

[0719] 参考例E-37. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-アセチルフェノキシ

WO 2006/016548 276 PCT/JP2005/014505

)ーベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0mg, 0.011mmol)および3-アセチルフェニルボロニックアシッド(3.0mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.17mg, 0.00033mmol, 3.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 397.0 (MH⁺)

[0720] <u>参考例E - 38. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - トリフルオロメトキシ</u>フェノキシ) - ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0mg, 0.011mmol)および3-トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド(3.7mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.15mg, 0.00027mmol, 2.5%)を得た。
MS m/e (ESI) 439.0 (MH)

[0721] <u>参考例E - 39、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド(3' - フルオロビフェニル - 3 - イルメチル) - アミド</u>

製造例E+-8に記載のキノリンー6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド(4.0mg, 0.012mmol)、トルエン(1mL)およびメタノール(0.25mL)の混合物に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4mg, 0.0012mmol)および3-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.7mg, 0.012mmol)を加え、70℃で4時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.47mg, 0.0010mmol, 8.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 357.2 (MH[†])

[0722] <u>参考例E-40. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド 3ーベンジルーベンジルアS</u> <u>ド</u>

製造例E+-8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ブロモベンジ

WO 2006/016548 277 PCT/JP2005/014505

ルアミド(8.0mg, 0.023mmol)、ジクロロ(1,1'ービス(ジフェニルホスフィ/)フェロセン)ニッケル(II) (3.2mg,0.0047mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド(1.1Mテトラヒドロフラン溶液,0.088mL,0.094mmol)を加え、50℃で30分攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(2.1mg,0.0045mmol,19%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.2 (MH⁺)

[0723] <u>参考例E-41、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルーベンジルアS</u> ド

参考例E-40と同様の手法により、製造例E+-9に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.5mg, 0.0032mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.3 (MH⁺)

[0724] <u>参考例E-42、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェネチルーベンジルア</u> <u>ミ</u>ビ

参考例E-40と同様の手法により、製造例E+-9に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)およびフェネチルマグネシウムクロリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.094mL, 0.094mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.39mg, 0.00081mmol, 3.5%)を得た。MS m/e (ESI) 367.3 (MH)

[0725] <u>参考例E-43. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-シクロプロピルメトキシー</u> <u>ペンジルアミド</u>

製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3ードロキンベン ジルアミド(87mg, 0.31mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合液に、1N水 酸化ナトリウム水溶液(0.31mL, 0.31mmol)を加え、減圧下溶媒を留去した。残 液(93mg)の一部(5.0mg)およびN, Nージメチルホルムアミド(1mL)の混合物に WO 2006/016548 278 PCT/JP2005/014505

、室温でシクロプロピルメチルブロミド(2.7mg, 0.020mmol)および触媒量のヨウ 化ナトリウムを加え、同温で3時間攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフ ィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製 し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.50mg, 0.0034mmol, 20%)を得た。 MS m/e (ESI) 333.0 (MH)

[0726] <u>参考例E-44. N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-N'-メトキシーキノリン-6</u> -カルボキサミジン

製造例E + -10に記載のキノリンー6 - カルボチオイックアシッド 4 - ベンジルオキシーベンジルアミド(57mg, 0.15mmol)およびアセトニトリル(3mL)の混合物に、2 - (プロモメチル)ナフタレン(200mg, 0.94mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで3回洗った。得られた粗生成物(57mg)の一部(29mg)、メトキシルアミン塩酸塩(2.9mg, 0.035mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.035mL, 0.035mmol)およびNーメチルビロリジノン(1mL)の混合物を、室温で25分攪拌した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(1.9mg, 0.0030mmol, 6.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.5 (MH[†])

[0727] <u>参考例E - 45. N - (4 - ペンジルオキシ - ペンジル) - N' - シアノーキノリン - 6 - カルボキサミジン</u>

製造例E+-10に記載のキノリンー6-カルボチオイックアシッド 4ーベンジルオキシーベンジルアミド(57mg, 0.15mmol) およびトルエン(2mL)の混合物に、ベンジルプロミド(0.089mL, 0.74mmol)を加え、加熱還流下、90分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(72mg)の一部(16mg)、シアナミド(20mg, 0.48mmol)およびNーメチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液をメンプランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化

合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.76mg, 0.0015mmol, 4.5%)を得た。 MS m/e (FSI) 393.5 (MH^{*})

[0728] <u>参考例E-46. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-クロローベンジルオ</u> キシ) - ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-クロロベンジルクロリドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH⁺)

[0729] <u>参考例E-47、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオローベンジル</u> オキシ)-ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリン-6-カル ボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-フルオロベンジルブロミ ドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH*)

[0730] <u>参考例E-48、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベング「1、3]ジオキソ-</u> ル-5-イルメトキシ) - ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリンー6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよびメケンスルホニックアシッドベング[1,3]ジオキソール-5-イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH⁺)

[0731] <u>参考例E-49.6ーキノリンカルボキシリックアシッド 3-(3-メチル-2-ブテニル</u> オキシ) - ベンジルアミド

6ーキノリンカルボキシリックアシッド(100mg、0. 577mmol)、製造例134に記載の3ー(3ーメチルー2ープテニルオキシ)ーベンジルアミン(112mg, 0. 635mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(306mg, 0. 693mmol)およびトリエチルアミン(0. 12mL, 0. 87mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温にて3時間標粋した。溶媒を減圧下溜

去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル =4:1)にて精製し、標記化合物(153mg, 80. 1%)を白色固形物として得た。 ¹H-NMR Spectrum (CDCl3)δ (ppm):1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, 1=6.8Hz

 1 H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz), 7.47 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0732] <u>参考例E-50,6ーキノリンカルボキシリックアシッド 3-(2-メチルプロペニル)-</u> ペンジルアミド

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg、0.577mmol)および製造例137に記載の3-(2-メチループロペニル)ーペンジルアミン(93mg, 0.577mmol)から標記化合物(150mg, 0.475mmol, 82.2%)を白色周形物として得た。

¹H – NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 7.20 – 7.46(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32 (1H, d, I=2.0Hz), 8.97(1H, dd, I=1.2, 4.0Hz).

[0733] <u>参考例E-51.6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミド</u>

参考例E-49と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(100mg、0.577mmol)および製造例139に記載の3-シクロペンチリデンメチルーベンジルアミン(108mg, 0.577mmol)から標記化合物(150mg, 0.457mol, 79.3%)を白色周形物として得た。

¹H−NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):1.65 − 1.79(4H, m), 2.47 − 2.58(4H, m), 4.70(2 H, d, J=5.6Hz), 6.36(1H,s), 6.54(1H, t, J=5.6Hz), 7.20 − 7.35(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1. 2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0734] <u>参考例E-52.6-キノリンカルボキリックアシッド 3-イソブチルベンジルアミド</u>

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(60mg、0.356mmol)および製造例146に記載の3-イソプチルベンジルアミン(58mg, 0.356mmol)から標記化合物(75mg, 0.236mol, 66.2%)を白色周形物として得た。

 1 H $^-$ NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6Hz, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.52(1H, t, J=6.0Hz), 7.10 $^-$ 7. 30(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8. 8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8,97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz)

[0735] <u>参考例E-53、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4ーベンジルオキシー2ーフ</u> ルオローベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム(84mg, 2.2mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の 混合物に、氷冷下製造例118に記載の4ーベンジルオキシー2ーフルオローベンゾ ニトリル(100mg, 0.44mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、水(0.084 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.084mL)、水(0.25mL)を順次加え、室温で 90分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (91mg)およびキノリンー6ーカルボキシリックアシッド(68mg, 0.39mmol)から、参 考例Qー6と同様の手法により標記化合物(140mg, 0.35mmol, 90%)を白色固 体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 5.05 (2H, s), 6.62 (1 H, br s), 6.71-6.78 (2H, m), 7.34-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.3Hz), 8.0 4 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz).

[0736] <u>参考例E-54. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-3-ク</u> ロローベンジルアミド

参考例A-171と同様の手法により、参考例E-8に記載のキノリンー6-カルボキ シリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (200mg, 0.54mmol)から標 記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (29mg, 0.057mmol, 10%)を得た。 MS m/e (ESI) 403.1 (MH⁺)

[0737] <u>参考例E-55、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(4-フェノキシービリジン-2</u> -イルメチル)-アミド

[0738] <u>参考例E-56、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(6-フェノキシーピリジン-2</u> -イルメチル)ーベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(56mg, 0.325mmol) および製造例16に記載のC-(6ーフェノキシーピリジン-2ーイル)ーメ チルアミン(65mg, 0.325mmol)から標記化合物(32mg, 28%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.73(2H, d, J=4.4Hz), 6.89-6.91(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.64(1H, brs), 7.65-7.68(1H, m), 7.73-7.77(1H, m), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.0Hz), 8.32(1H, d, J=1.6Hz), 9.01-9.03(1H, m).

[0739] <u>参考例E-57、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(1ーベンジル-1H</u>-ピロー ルー3-イルメチル)-アミド

製造例57に記載の1ーベンジルー1Hーピロールー3ーカルバルデヒド(800mg, 4.3mmol)に7Nアンモニア/メタノール(80mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて22時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去してCー(1ーベンジルー1Hーピロロー3ーイル)メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得6れたCー(1ーベンジルー1Hーピロロー3ーイル)メチルアミン(240mg, 1.3mmol)および6ーキノリンカルボキシリックアシッド(180mg, 1.04mmol)を用いて、参考例Qー6と同様の手法により、標記化合物(110mg,

0. 32mmol, 24. 8%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_s) & (ppm): 4.32 (2H, d, 5.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

[0740] <u>参考例E-58. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベング[1, 3]ジオキソー</u> ルー5-イルメチルー1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例61に記載のC-(1-ベング[1,3]ジオキ ソール-5-イルメチルー1H-ピロール-3-イル)ーメチルアミン(100mg, 0.43 mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(75mg, 0.43mmol)から標記化 合物(30mg, 0.077mmol,18.1%)を白色周体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$) 3 (ppm): 4.28-4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70-6.86 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m), 8.40-8.46 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.39-8.98 (2H, m).

[0741] <u>参考例E-59. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(1ーフェネチルー1H</u>ーピロ <u>ールー3ーイルメチル)ーアミド</u>

参考例E-57と同様の手法により、製造例62に記載の1-フェネチルー1H-ピロールー3-カルバルデヒドおよびキノリンー6-カルボキシリックアシッド(173mg, 1.0mmol)から標記化合物(108mg, 0.304mmol, 30.4%)を徽黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$ δ (ppm) : 2.96 (2H, t, J=7.6Hz), 4.03 (2H, t, J=7.6Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.14-7.28 (5 H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95-8.99 (1H, m).

[0742] <u>参考例E-60. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンジルオキシ-1H-</u> ピロール-3-イルメチル) - アミド

製造例64に記載の(1ーベンジルオキシー1Hーピロールー3ーイル) - メタノール (168mg, 0. 828mmol)、フタルイミド(130mg, 0. 869mmol)およびトリフェニル ホスフィン(230mg, 0. 869mmol)のジクロロメタン溶液に、0°Cでジエチルアゾジカルボキシレート(154mg, 0. 869mmol)を滴下した後、室温で8分攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、無色油状物(100mg)を得た。この油状物(100mg)にエタノール(5mL)およびピドラジンー水和物(0. 1mL)を加え、加熱環流下、15分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、Cー(1ーペンジルオキシー1Hーピロールー3ーイル)メチルアミンを含有する油状物(80mg)を得た。この油状物(80mg)およびキノリンー6ーカルボキシリックアシッドから参考例Qー6と同様の手法により、標記化合物(31mg, 0. 086mmol)を無色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_s) & (ppm): 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 5.11 (2H, s), 5.8 (6—5.89 (1H, m), 6.78—6.81 (1H, m), 6.88—6.91 (1H, m), 7.34—7.42 (5H, m), 7.5 9 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.92—8.98 (2H, m).

[0743] <u>参考例E-61、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(1-フェニル-1H-ピロー</u> ル-3-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法で、製造例74に記載のC-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)ーメチルアミン(150mg, 0.87mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(150mg, 0.87mmol)から標記化合物(136mg, 0.415mmol, 47.8%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 4.42 (2H, d, J=5.6Hz), 6.28-6.31 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43-8.48 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

[0744] <u>参考例E-62. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(2-ベンジル-2H-テトラ</u> ソール-5-イルメチル)-アミド

製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド(

420mg, 2. 0mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(15mL)溶液に、アジ化ナトリウム(260mg, 4. 0mmol) および塩化アンモニウム(210mg, 4. 0mmol)を懸濁させ、100℃で12時間攪拌した。得られたキノリンー6ーカルボキシリックアシッド(2Hーテトラゾールー5ーイルメチル)アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルブロミド(0. 12mL, 1. 0mmol) および炭酸カリウム(400mg, 3. 0mmol)を加え、50℃で20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(20mg, 0. 058mmol)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) 8 (ppm): 4.78 (2H, d, J=5.6Hz), 5.92 (2H, s), 7.3 (4-7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.44 (1H, t, J=5.6Hz).

[0745] <u>参考例E-63、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(2-フェノキシーチアゾール</u> -5-イルメチル)-アミド

参考例 Λ -26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-フェノキシーチアゾールー5-イル)ーメチルアミン(10mg, $50 \mu mol$)およびキノリンー6-カルボキシリックアシッド(11mg, $60 \mu mol$)から標記化合物(17mg, $46 \mu mol$, 91%)を白色周体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d_o) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.7Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 – 7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd, J=7.2, 8.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=7.1Hz), 8.5 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=5.7Hz).

[0746] <u>参考例E-64、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-シアノ-フェノキシ</u>) <u>-</u>チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例17に記載のC-(5-(3-プロモフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメ チルアミン(200mg, 0. 703mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(123 mg, 0. 703mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1-イル オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(373mg, 0. 8 44mmol) およびトリエチルアミン(0.2mL, 1.41mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (5-(3ープロモフェノキシ)ーチオフェンー2イルメチル)ーアミドおよび脱プロモ体の混合物(170mg, 55%)を無色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (5ー(3ープロモフェノキシ)ーチオフェンー2イルメチル)ーアミドおよび脱プロモ体の混合物(130mg, 0.303mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(5.0mL)溶液に、ジンクシアニド(71mg, 0.605mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(70mg, 0.061mmol)を加え、100℃で1時間撹拌し、140℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(25mg, 21%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 6.49(1H, d, J=4.0Hz), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d, J=3.6Hz), 7.30-7.45(4H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.27(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.99-9.01(1H, m).

[0747] <u>参考例E-65、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-フルオロフェノキシ)</u> チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(100mg, 0. 265mmol, 29. 4%)を赤褐色油状物として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_o) & (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90—7.7.02 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.60(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.97(1H, d, J=4.0Hz), 9.37(1H, t, J=5.6Hz).

WO 2006/016548 287 PCT/JP2005/014505

[0748] <u>参考例E-66、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシチオフェン-</u> 2-イルメチル)アミド

フェノール(7g,74mmol)のジメチルスルホキシド(40mL)溶液に水素化ナトリウム(3g,74mmol,60% in oil)を加え、室温で10分攪拌し、さらに5ーニトロチオフェンー2ーカルバルデヒド(10g,64mmol)を加え、15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で3回洗浄した後、シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5ーフェノキシチオフェンー2ーカルバルデビドを含有する黄色油状物(500mg)を得た。この油状物(500mg)を7Nアンモニアノメタノール溶液(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(1.5g)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネーニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製して-(5ーフェノキシチオフェンー2ーイル)メチルアミンを含む褐色油状物(40mg)を得た。

次いで、得られた油状物(40mg, 0. 195mmol)および6ーキノリンカルボキシリックアシッド(41mg, 0. 234mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンソトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(100mg, 0. 234mmol)およびトリエチルアミン(0. 054mL, 0. 39mmol)を加え、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、その有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1ついで1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(40mg, 0. 111mmol, 56. 9%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d $_8$) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

[0749] <u>参考例E-67、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(4-フルオロフェノキシ</u>)チオフェン-2-イル)メチルアミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(38mg, 0.100mmol, 27.8%を白色固体として得た。

¹H – NMR Spectrum (DMSO – d₀ & (ppm): 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.10 – 7.17 (2H, m), 7.17 – 7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=6.0Hz).

[0750] <u>参考例E-68、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(4-クロロ-フェノキシ)</u> -チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-66と同様の手法により得られたC-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェ ン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0. 29mmol)および6-キノリンカルボキシリックア シッド(51mg, 0. 29mmol)から標記化合物(87mg, 0. 22mmol, 76. 1%)を褐色 油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) 8 (ppm): 4.58 (2H, d, 5.6Hz), 6.55 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6 Hz).

[0751] 参考例E-69. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド (4-(3-フルオローフェノキ シ)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例35に記載のC-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(33mg, 0.19mmol)から標記化合物(24mg, 0.063mmol, 39.7%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_e) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=6.0Hz), 6.83-6.97 (5H,

m), 7.38 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz).

[0752] <u>参考例E-70. キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(5ーペンジルーチオフェン</u> -2ーイルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (46mg, 0 . 27mmol) および製造例42に記載のC-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル) -メチルアミン(54mg, 0 . 27mmol)から標記化合物(40mg, 0 . 111mmol, 41 . 3 %)を白色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₆) & (ppm): 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.7 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.14—7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.29 (1H, t, J=5.6Hz).

[0753] <u>参考例E-71、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-クロローベンジル)</u> <u>ーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド</u>

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロローベンジル)-2-イル)ーメチルアミン(50mg, 0. 21mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(40mg, 0. 23mmol)から標記化合物(73mg, 0. 18mmol, 85. 7%)を白色周体として得た。

¹H.—NMR Spectrum (DMSO—d₀) & (ppm): 4.07 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.2Hz), 6.7 4 (1H, d, J=2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.17—7.34 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=4.0Hz), 9.30(1H, t, J=5.2Hz).

[0754] <u>参考例E-72. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-フルオローベンジ</u> ル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-146と同様の手法を用いて、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(43 mg, 0. 248mmol)および製造例53に記載の5-(3-フルオローベンジル)ーチオフェン-2-カルバルデヒド(50mg, 0. 226mmol)から標記化合物(75mg, 0. 19

WO 2006/016548 290 PCT/JP2005/014505

9mmol, 80, 2%)を淡褐色固体として得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d_o) & (ppm): 4.08 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.7 4 (1H, d, J=3.2Hz), 6.85 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98—7.10 (3H, m), 7.28—7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.95—8.99 (1H, m), 9.30 (1H, t, J=5.6 Hz).

[0755] <u>参考例E-73. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(5-メチル-チオフェ</u> ン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例67に記載の(5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-イル)ーメタノール(640mg, 2. 86mmol)、フタルイミド(420mg, 2. 86mmol) およびトリフェニルホスフィン(750mg, 2. 86mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(500mg, 2. 86mmol)を滴下し、ついで室温で15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体(360mg、1. 02mmol, 35. 6%)を得た。

得られた固体(360mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン一水和物(180mg、3 . 06mmol)を加え、90℃で20分攪拌した。室温に戻し固体を遮去し、C-5-(5-メチルーチオフェンー2-イルメチル)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン含有する淡黄色油状物(200mg、0 . 896mmol, 89 . 6%)を得た。この油状物(200mg、0 . 896mmol)およびキノリンー6ーカルボキシリックアシッド(160mg、0 . 896mmol)から参考例Q-6と同様の手法によって、標記化合物(101mg、0 . 267mmol, 29 . 8%)を白色固体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d) $_{6}$ $_{6}$ (ppm) : 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1 H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97-9.01 (1H, m), 9. 34 (1H, t, J=5.6Hz).

[0756] <u>参考例E-74、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(5-メチル-フラン-2</u> -イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-73と同様の手法を用いて、製造例70に記載の(5-(5-メチルーフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(210mg, 1. 0mmol)から標記化合物(3. 0mg, 0. 008mmol)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) & (ppm): 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, d, J=3.2Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.98 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.33 (1H, t, J=5.6Hz).

[0757] <u>参考例E-75、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-ベン/フラン-2-イル</u> メチルーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-73と同様の手法を用いて、製造例72に記載の(5-ベンゾフラン-2-イルメチルーチオフェン) - メタノールから標記化合物(55mg, 0. 13mmol)を白色 同体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.6Hz), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.46-7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96-9.00 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

[0758] <u>参考例E-76、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-ベンジルオキシーチオ</u> フェン-2-イルメチル)-アミド

製造例81に記載の5ーベンジルオキシーチオフェンー2ーカルボニトリル(30mg, 0. 14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(21mg, 0. 557mmol)を加え、室温で1. 5時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム(240mg, 5. 72mmol)を加え、2時間攪拌した後、氷冷下10%含水テトラヒドロフラン(2mL)を加えた。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を濃縮して一(5ーベンジルオキシーチオフェンー2ーイル)メチルアミン(32mg, 0. 147mmol)を粗生成物として得た。このものおよびキノリンー6ーカルボキシリックアシッド(26mg, 0. 15mmol)から

参考例H-1と同様の方法にて標記化合物 (3mg, 0. 008mmol, 5. 4%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.74 (2H, d, J=4.4Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1 H, d, J=4.0Hz), 6.52-6.62 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32-7.47 (5H, m), 7. 50 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.34 (1H, d, J=2.0Hz), 9.02 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

[0759] <u>参考例E-77、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-クロローフェノキシ</u>)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-/ロローフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(30mg, 0. 13mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(22mg, 0. 13mmol)から標記化合物(9. 53mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 395.35(MH[†])

[0760] <u>参考例E-78.6-キノリンカルボキシリックアシッド (5-(2-メチルプロペニル)チ</u> オフェン-2-イルメチル)アミド

参考例E-49と同様の手法により、6ーキノリンカルボキシリックアシッド(15mg、0.083mmol)および製造例145に記載のC-(5-(2-メチルプロペニル)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(14mg, 0.083mmol)から標記化合物(15mg, 0.0466mmol, 56.1%)を白色周形物として得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm):1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.2Hz), 6.33(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.96(1H, d, J=3.6Hz), 7. 47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, dd, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0761] <u>参考例E-79、キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-(2-フルオロ-フェノ</u> キシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, J=8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0

WO 2006/016548 293 PCT/JP2005/014505

Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95-8.98 (1H, m), 9.35 (1H, t, J=6.0Hz).

[0762] <u>参考例E-80. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-ピリジン-2-イルメチ</u> ルーチオフェン-2-イルメチル) - アミド

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, J=7.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.71 (1H, ddd, J=1.6, J=7.6, J=7.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.0Hz), 8.42–8.51 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, I=1.2, I=4.0Hz), 9.32 (1H, t, I=5.6Hz).

[0763] <u>参考例E-81、キノリンー6ーカルボキシリック アシッド (5ーベング「1,3]ジオキソ</u> <u>ールー5ーイルメチルーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド</u>

¹H—NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 5.95 (2H, s), 6.69–6.75 (2H, m), 6.78–6.87 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=4.4, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, J=8.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.6, J=4.4Hz), 9.31 (1H, t, J=6.0Hz).

[0764] <u>参考例E-82、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-ヒドロキシ-フェノ</u> キシ) -チオフェン-2-イルメチル) - アミド

製造例18に記載のC-(5-(3-ベンジルオキシーフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(180mg, 0. 578mmol)および6ーキノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 578mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベングトリアゾールー 1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(307 mg, 0. 694mmol)およびトリエチルアミン(0. 16mL, 1. 16mmol)を加え、室温で 終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラ フィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリンー6ーカルボキシリックアシッド(5-(3-ベンジルオキシーフェノキシ)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド(73m g, 27%)を淡黄色周体として得た。

得られたキノリンー6ーカルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシーフェノ キシ)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド(73mg, 0, 156mmol)にトリフルオロ 酢酸(1.0mL)およびチオアニソール(100μl)を加え、室温で30分撹拌した。反応 液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸 マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ ー(酢酸エチル:メタノール系)で精製し、標記化合物(47mg, 80%)を無色固体とし て得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃ & (ppm): 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.39(1H, d, J=3.6Hz), 6.59-6.62(2H, m), 6.64-6.67(1H, m), 6.74(1H, d, J=3.6Hz), 6.83(1H, brs), 7.17(1H, t, J=8.4Hz), 7.49(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.14(1H, d, J=8.4Hz), 8.24-8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-8.99(1H, m).

[0765] <u>参考例F-1.シンノリンー6ーカルボキシリックアシッド 3ーフェノキシーベンジルア</u> ミド

製造例F-4に記載のシンノリンー6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(1 6mg, 0. 085mmol)のエタノール(1mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0. 7 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣のN, Nージメチルホルムアミド(2mL)溶液に製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0. 085mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(48mg, 0. 108mmol)およびトリエチルアミン(24μ1, 0. 172mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4. 4mg, 0. 0093mmol, 11%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.44 (MH⁺)

[0766] <u>参考例G - 1. イソキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミ</u> <u>ド</u>

参考例L-4と同様の手法により、製造例G-1に記載のイソキノリン-6-カルボキ シリックアシッド(5mg, 0. 0289mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベン WO 2006/016548 295 PCT/JP2005/014505

ジルアミン(6mg, 0. 0289mmol)から標記化合物(3. 4mg, 33%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, brs), 6.94–6.96(1H, m), 7.02-7.04(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.32-7.37(3H, m), 7.72-7.7 4(1H, m), 7.96-7.98(1H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.26(1H, s), 8.61-8.62(1H, m), 9.32-9.33(1H, m).

[0767] <u>参考例日-1. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミ</u>ド

製造例H-3で得られたキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド(9mg, 0.052 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、製造例4記載の3-フェノキシベンジルアミン(11mg, 0.052mmol)、ベンブトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(28mg, 0.062mmol) およびトリエチルアミン(17μl, 0.125mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(11mg, 0.031mmol,50%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm): 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.98 (2H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29—7.35 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32 (1H, s), 9.61 (1H, s).

[0768] <u>参考例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミ</u> ド

製造例I-1に記載のキノキサリンー6ーカルボキシリックアシッド(15mg, 0.063mmol)および製造例4に記載の3ーフェノキシベンジルアミン(13mg, 0.063mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(2mL)溶液に、ベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(36mg, 0.069mmol)およびトリエチルアミン(19μ1, 0.14mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残査を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水

系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(12mg, 0.025mmol,40%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.37(MH)

[0769] <u>参考例[-1. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド 3-フェ/キシベン</u> ジルアミド

製造例」-7に記載の[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (8. 1mg, 0. 040mmol)、水酸化リチウム 一水和物(3. 4mg, 0. 080mmol)にテトラヒドロフラン (1mL)、メタノール (0. 1mL) および水 (0. 1mL)を加え、50 ℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および3-フェノキシベンジルアミン(5. 0mg, 0. 025mmol)を、参考例Q-6と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (3. 7mg, 0. 0079mmol, 20%)を得た。MS m/e (ESI) 356.3 (MH[†])

[0770] <u>参考例K-1、2ーメチルーベン</u>グオキサゾールー6ーカルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例H-1と同様の手法により、製造例K-2に記載の2-メチルーベンゾオキサ ゾールー6-カルボキシリックアシッド(15mg, 0. 085mmol)および製造例4に記載 の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0. 085mmol)から標記化合物(22mg, 0. 061mmol, 72%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm): 2.66 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.80-7.15 (6H, m), 7.22-7.78 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 9.08(1H, brs).

[0771] <u>参考例L-1、ベンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロ</u> ーベンジル) -フラン-2-イルメチル) -アミド

参考例H−1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、ベング チアゾールー6ーカルボキシリックアシッド (188mg, 1. 05mmol) および製造例84 に記載のC−(5−(3−フルオローベンジル) −フラン−2−イル) −メチルアミン (23 6mg, 1. 15mmol) から標記化合物(290mg, 0. 791mmol, 76%)を得た。 ¹H−NMR Spectrum (DMSO−d) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=5.2Hz), 6.06 (1H, d, J=3.2Hz), 6.20 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00—7.09 (3H, m), 7.29—7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=1.6Hz), 9.07 (1H, t, J=5.2Hz), 9.51 (1H, s).

[0772] <u>参考例Lー2. ベンゾチアゾールー6ーカルボキンリックアシッド 4ーベンジルオキシ</u> ベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、ベンプチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(42mg, 0. 234mmol)および製造例1に記載の4ーベンジルオキシベンジルアミン(50mg, 0. 234mmol)から標記化合物(41mg, 47%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.08(2H, s), 6.40(1H, brs), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.35(3H, m), 7.37-7.45(4H, m), 7.85-7.88(1H, m), 8.16(1H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.11(1H, s).

[0773] <u>参考例L-3、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベン</u> ジルアミド

製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0. 167mmol)およびベン ゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(30mg, 0. 167mmol)のテトラヒドロフ ラン(1mL)溶液にベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニ ウム ヘキサフルオロホスフェート(89mg, 0. 20mmol)およびトリエチルアミン(28 μl, 0. 20mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(37m g, 62%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.68(2H, d, J=6.0Hz), 6.50(1H, brs), 6.94(1 H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.02-7.04(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 7 .88(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

[0774] <u>参考例L-4、ベンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロー</u> ベンジルオキシ) - ベンジルアミド

製造例6に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン(129mg, 0 . 558mmol)およびベングチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(100mg, 0 . 558mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベングトリアゾール-1-イルオキシトリ

ス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(296mg, 0. 670mmol) およびトリエチルアミン(93 µ l, 0. 670mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応 液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで 乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(148mg, 68%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl_s) δ (ppm): 4.64(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, td, J=2.8, 8.4Hz), 7.15-7.21(2H, m), 7.31-7.38(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=1.6Hz), 9.12(1H, s).

[0775] <u>参考例L-5、N-ベングチアゾール-6-イル-2-(3-フェノキシ-フェニル)-</u> アセタミド

参考例L-4と同様の手法により、6ーアミノベングチアゾール(50mg, 3. 33mmol)および3ーフェノキシフェニルアセティックアシッド(76mg, 3. 33mmol)から標記化合物(118mg, 95%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.75(2H, s), 6.97-7.22(6H, m), 7.31(1H, br s), 7.34-7.40(4H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, s).

[0776] <u>参考例L-6、ベンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(5-(3-フルオロフ</u> ェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、ベングトリアゾールー6ーカルボキシリックアシッド (96mg, 0.54mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ) チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)から標記化合物(100mg, 0.26mmol, 48.2%)を白色固体として得た。

¹H−NMR Spectrum (DMSO−d₂) δ (ppm): 4.57 (2H, d, 5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89−7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.27 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

[0777] <u>参考例L-7、ペンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(5ーフェ/キンチオ</u>フェン-2-イルメチル)ーアミド

参考例Q-6と同様の手法により、ベンソチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド (87mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェンー 2-イル)ーメチルアミン(100mg, 0. 49mmol)から標記化合物(97mg,0. 265mm ol.54. 0 %)を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d $_{6}$ 3 6 (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd , J=1.6, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz) , 9.51 (1H, s).

[0778] <u>参考例L-8、ベングチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(5ー(3ークロロー</u> ベンジル)ーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロローベンジル-2-イル)ーメチルアミン(80mg, 0. 34mmol)およびベングチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(66mg, 0. 37mmol)から標記化合物(64mg, 0. 16mmol, 47, 2%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 6. 74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz), 9.5 1 (1H, s).

[0779] <u>参考例L-9、ベンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(5-(3-クロローフ</u> エノキシ)ーチオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-クロローフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(30mg, 0. 13mmol)およびベンゾチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(22mg, 0. 13mmol)から標記化合物(7. 28mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。MS m/e (ESI) 401.32(MH)

[0780] <u>参考例L-10. ベングチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド(5-(2-フルオロ</u> -フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド WO 2006/016548 300 PCT/JP2005/014505

参考例A - 75と同様の手法により、ベングチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド(27.4mg, 0.15mmol)および製造例161に記載のC - (5 - (2 - フルオローフェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン(33.5mg, 0.15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10.7mg, 0.021mmol, 14.3%)を褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 385(MH⁺)

[0781] <u>参考例L-11. ベンプチアプールー6ーカルボキシリックアシッド ((5ー(3ーシアノ</u> ーフェノキシ) ーチオフェンー2ーイルメチル) ーアミド

製造例17に記載のC-(5-(3-プロモフェノキシ)ーチオフェン-2-イル)ーメ チルアミン(141mg, 0. 496mmol)およびベングチアグールー6ーカルボキシリック アシッド(89mg, 0. 496mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベングトリアグール ー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(26 3mg, 0. 595mmol)およびトリエチルアミン(0. 14mL, 0. 992mmol)を加え、室 温で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、ベングチアゾールー6ーカルボキ シリックアシッド(5-(3-プロモフェノキシ)ーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド および脱プロモ体の混合物(120mg, 53%)を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ペングチアゾールー6ーカルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)ーチオフェン-2イルメチル)ーアミドおよび脱プロモ体の混合物(120mg, 0. 269mmol)のN, Nージメチルホルムアミド(3. 0mL)の溶液に、ジンクシアニド(63mg, 0. 538mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)バラジウム(0)(62mg, 0. 054mmol)を加え、140℃で14時間撹拌し、140℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒去後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6. 2mg, 6%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₂) δ (ppm): 4.78(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=4.0Hz),

6.57(1H, brs), 6.83(1H, d, J=4.0Hz), 7.30(1H, s), 7.32-7.35(1H, m), 7.39-7.43(2 H, m), 7.90(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 9.1 3(1H, s).

[0782] <u>参考例M-1、ペンプ[1,2,5]チアジアプール-5-カルボキシリックアシッド 3-</u> フェノキシベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、ベンゾー2, 1, 3ーチアジアゾールー5ーカルボキシリックアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた2, 1, 3ーベンゾチアジアゾールー5ーカルボキシリックアシッド(30mg, 0. 167mmol) および製造例4に記載の3ーフェノキシベンジルアミン(33mg, 0. 167mmol)から標記化合物(43mg, 71%)を無色周体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 4.67(2H, d, J=6.0Hz), 6.65(1H, brs), 6.94(1 H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.01-7.03(3H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.30-7.36(3H, m), 8.01-8.07(2H, m), 8.37(1H, s).

[0783] <u>参考例〇-1、2、3-ジヒドロ-1H-ピロロ「2、3-b]ピリジン-5-カルボキシリック</u> アシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) - アミド

ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(15mg, 91 μ mol) および製造例26に記載のC - (5-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン(19mg, 91 μ mol) から標記化合物(15mg, 43 μ mol, 47%)を白色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d_o) δ (ppm): 2.99 (2H, t, J=9.0Hz), 3.53 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71-8.77 (1H, m).

参考例A-26と同様の手法により、製造例O-2に記載の2,3-ジヒドロ-1H-

[0784] <u>参考例P-1. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(5-フェ/キシ</u> <u>-</u>チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例T-2と同様の手法により、製造例P-4に記載のフロ[2, 3-b]ピリジン-5 ーカルボキシリックアシッド エチルエステル(33mg, 0. 17mmol)からフロ[2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(31mg)をリチウム塩として得た。 得られたフロ[2, 3-b]ピリジンー5-カルボキンリックアシッド(31mg)のリチウム塩 (17mg)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メ チルアミン(23mg, 0. 11mmol)から標記化合物(28mg, $80 \mu \, \text{mol}$, 79%)を白色 間体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₀) δ (ppm): 4.57 (2H, d, J=5.9Hz), 6.52 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz), 9.34 (1H, t, J=6.0Hz).

[0785] <u>参考例Q-1. イミダン[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジ</u> ルーフラン-2-イルメチル)ーアミド

製造例39に記載の5-ベンジルーフランー2ーカルバルデヒド(2.5g, 13mmol) に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネーニッケル(3g)を加え、水素雰囲気下、室温にて22時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去してC-(5-ベンジルーフランー2-イル)メチルアミン(1.6g, 8.6mmol, 65.8%)を得た。

得られたC-(5-ベンジルフラン-2-イル)メチルアミン(200mg, 1.07mmol)およびイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(170mg, 1.07mmol)を用いて、参考例Q-6と同様の手法により標記化合物(150mg, 0.45mmol,45.3%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d_δ) δ (ppm): 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d, J=5.2Hz), 6.0 1 (1H, d, J=2.4Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, ι, J=5.2Hz), 9.10 (1H, s).

[0786] <u>参考例Q-2、イミゲゾ[1、2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-フ</u> ルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、イミダ ブ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1. 16mmol)および製 造例84に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルア ミン(286mg, 1. 39mmol)から標記化合物(363mg, 1. 04mmol, 90%)を得た。 ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₂) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.2Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.01 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, dd, J=1.2, 1.6Hz).

[0787] <u>参考例Q - 3. イミダゾ「1, 2 - a</u>]ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジ ルオキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (100mg, 0. 617mmol) および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン (132mg, 0. 617mmol) から標記化合物 (121mg, 55%) を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl $_{3}^{2}$) δ (ppm): 4.59(2H, d, J=5,6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96-6.98(2H, m), 7.27-7.30(3H, m), 7.33-7.44(5H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.65-7.66(1H, m), 7.69-7.70(1H, m), 8.83-8.84(1H, m).

[0788] <u>参考例Q-4、イミダゾ「1、2-a</u>ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキ シベンジルアミド

参考例L-3と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2- alピリジン-6-カルボキシリックアシッド(30mg, 0. 185mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(37mg, 0. 185mmol)から標記化合物(22mg, 35%)を無色油状物として得た。

 $^1\mathrm{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) & (ppm) : 4.64(2H, d, J=5.6Hz), 6.60(1H, brs), 6.92—6.94(1H, m), 7.00—7.02(3H, m), 7.08—7.14(2H, m), 7.30—7.41(4H, m), 7.59—7.6 1(1H, m), 7.69(1H, s), 7.69—7.70(1H, m), 8.83(1H, s).

[0789] <u>参考例Q-5. イミダブ[1, 2- a</u>ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フ ルオローベンジルオキシ) - ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例6に記載の4-(3-フルオロペンジルオキシ)ーペンジルアミン(87mg, 0. 376mmol)およびイミダゾ[1, 2- alビリジン-6-カルボキシリックアシッド(61mg, 0. 376mmol)から標記化合物(64mg, 45%)を白色周体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl) δ (ppm) : 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H,

brs), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, dt, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=9.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.4Hz), 7.32-7.40(2H, m), 7.61(1H, d, J=9.6Hz), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s), 8.84(1H, s).

[0790] <u>参考例Q-6、イミダゾ[1、2-a</u>]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フ ルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミグゾ[1,2ーa]ピリジシー6ーカルボキシリックアシッド(87mg,0.54mmol)および製造例23に記載のCー(5ー(3ーフルオロフェノキシ)チオフェンー2ーイル)メチルアミン(120mg,0.54mmol)のN,Nージメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg,0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL,1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg,0.25mmol,45.4%)を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₈) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz).

[0791] <u>参考例Q-7、イミゲゾ[1、2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキ</u> シーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド

参考例Q-6と同じ手法により、イミググ[1, 2-a]ピリジンー6ーカルボキシリックア シッド(80mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェ ン-2-イル)メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)から標記化合物(160mg, 0. 458 mmol, 93. 5%を終褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) 8 (ppm): 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.79 (1H, d, J=4.0Hz), 7.04-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.08-9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

[0792] <u>参考例Q-8. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-ク</u> ロローフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド WO 2006/016548 305 PCT/JP2005/014505

製造例167に記載のCー(5ー(3ークロローフェ/キシ)ーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(104mg、0. 434mmol)とイミダグ[1, 2ー alピリジンー6ーカルボキシリックアシッド(77mg, 0. 477mmol)のN、Nージメチルホルムアミド(3mL)溶液に室温でベング・リアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(250mg, 0. 564mmol)とトリエチルアミン(181 μ L)を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=40/1)で精製し、標記化合物(149mg, 89%)を白色周体として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSOー 1 g) 2 g(pm): 4.55(2H, d, J=5.3Hz), 6.59(1H, dd, J=1.1, 3.7Hz), 6.83(1H, d, J=3.7Hz), 7.06(1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.13(1H, s), 7.20(1H, d, J=5.5Hz), 7.40(1H, t, 8.1Hz), 7.58~7.64(3H, m), 8.05(1H, s), 9.12(1H, s), 9.23(1H, t, J=5.5Hz).

[0793] <u>参考例R-1, 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-</u>フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A -26と同様の手法により、製造例R -7に記載の1H -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(15mg, 93μ mol)および製造例26に記載のC -(5-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン(19mg, 93μ mol)から標記化合物(22mg, 63μ mol, 68%)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26(MH[†])

[0794] <u>参考例R-2.6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッ</u>ド_(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド

製造例R-2に記載の6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル(95mg, 0. 46mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL, 5mmol)を加え、3時間、油浴98℃にて加熱した。 反応液を放冷後、反応液が1/3になるまで濃縮し、1N塩酸で中和してさらに濃縮し

た。得られた粗生成物をN, Nージメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.096mL, 0.69mmol)、ベングトリアゾールー1ーイルオキシトリス(ジメチルアミン)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(153mg, 0.35mmol)および製造例26に記載のCー(5ーフェノキシーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(71mg, 0.35mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(31mg, 0.085mmol, 18.5%)を得た。

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀) & (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.70 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 7.07—7.16 (3H, m), 7.35—7.41 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.91—8. 95 (1H, m), 11.0(1H, brs).

[0795] <u>参考例S-1. ピロロ[3、2-b]ピリジン-1-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシ</u> -ベンジルアミド

製造例S-4に記載の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(44mg, 0. 37mmol)をN, N ージメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、水素化ナトリウム(18mg, 0. 45mmol, 60 % in oil)を加えて、室温で30分機件した。次に、製造例75記載の(4ーフェノキシ ーベンジル)ーカルバミックアシッド フェニルエステル(143mg, 0. 45mmol)を加 えて、室温で2時間機件した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチ ルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ ル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(11mg, 0. 032mmol, 8. 7%)を得た。 「H-NMR Spectrum (DMSO-d₀) & (ppm): 4.16 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.4, 8.0 Hz), 7.01-7.06 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10-8.17 (2H, m), 8.58 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0796] <u>参考例T-1.6-アミノーチェノ「2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(</u> 5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例T-6に記載の6-アミノーチエノ[2,3

- b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(20mg, 0. 10mmol)および製造例26 に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(21mg, 0. 10 mmol)から標記化合物(30mg, 78 μ mol, 76%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35(MH⁺)

¹H—NMR Spectrum (DMSO—d₀) δ (ppm): 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09—7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J=1.1, 5.9Hz), 7.39 (2H, t, J=8.6Hz), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

[0797] <u>参考例Tー2、チェノ[2、3ーb]ピリジンー5ーカルボキシリックアシッド(5ーフェノキ</u> シーチオフェンー2ーイルメチル)ーアミド

製造例T-10に記載のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メ チルエステル (4. 0mg, 21 µ mol)、水酸化リチウム 一水和物 (0. 9mg, 21 µ mol)をテトラヒドロフラン (0. 5mL)、メタノール (50 µ 1) および水 (50 µ 1) の混合溶媒に 溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チ エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られたチェノ[2, 3-b]ピリジシー5ーカルボキシリックアシッドのリチウム 塩、製造例26に記載のCー(5ーフェノキシーチオフェンー2ーイル)ーメチルアミン(4. 7mg, 23μ mol)、ベングトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニ ウム ヘキサフルオロホスフェート(14mg, 32μ mol) およびトリエチルアミン(9μ 1, 6 3μ mol)をN, Nージメチルホルムアミド(0. 5mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。 反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶 媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製し、標記化合物(3. 0mg, 8. 2μ mol, 40%)を自色固体として得た。 「HーNMR Spectrum (CDCl。) δ (ppm): 4.75 (2H, d, J=5.2Hz), 6.40 (1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=3.2Hz), 7.08ー7.12 (3H, m), 7.30ー7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=6.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz).

[0798] 参考例U−1.5−アミノーチエノ[3,2−b]ピリジン−6−カルボキシリックアシッド(5 −フェノキシーチオフェン−2−イルメチル)−アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノーチエノ[3,2]

- b]ピリジンー6ーカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 26mmol)および製造例26 に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン(53mg, 0. 26mmol)から標記化合物(85mg, 0. 22mmol, 87%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.52 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.82 (1H, d, J=3.8Hz), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (1H, d, J=5.5Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t, I=5.5Hz).

[0799] <u>参考例U-2、チェノ[3、2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキ</u> シーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-10と同様の手法により、製造例U+-2に記載のトリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル(11mg, 21 μ mol)から標記化合物(7mg, 19 μ mol, 89%)を白色固体として得た。

 $^{1}\text{H}-\text{NMR Spectrum (DMSO-d}_{6}) \delta \text{ (ppm)}: 4.57 \text{ (2H, d, J=5.7Hz)}, 6.50 \text{ (1H, d, J=3.7Hz)}, 6.81 \text{ (1H, d, J=3.7Hz)}, 7.08 \text{ (2H, d, J=8.1Hz)}, 7.12 \text{ (1H, t, J=7.5Hz)}, 7.36 \text{ (2H, t, J=7.7Hz)}, 7.62 \text{ (1H, d, J=5.7Hz)}, 8.31 \text{ (1H, d, J=5.5Hz)}, 8.90 \text{ (1H, s)}, 9.08 \text{ (1H, d, J=2.0Hz)}, 9.32-9.38 \text{ (1H, m)}.$

[0800] <u>参考例V-1.1H-インドールー5ーカルボキシリックアシッド 3ーフェノキシベンジ</u> <u>ルアミド</u>

参考例H-1と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。 MS m/e(ESI) 343.15(MH[†])

[0801] 以上の参考例において得られた代表的化合物の構造式を以下の表2~表5に示す。

[0802] [表2]

参考例A-5

参考例A-6

参考例A-53

参考例A-54

参考例A-62

[0803] [表3]

参考例A-64

参考例A-65

参考例A-66

参考例A-67

参考例A-68

参考例A-69

参考例 A - 7 0

参考例 A - 7 1

参考例A-72

参考例A-73

参考例 A - 7 4

[0804] [表4]

参考例A-75

参考例A-76

参考例A-98

参考例 A - 1 0 5

参考例A-119

参考例A-122

参考例 A - 1 2 3

参考例A-168

参考例A-173

参考例 A - 177

参考例 A - 182

[0805] [表5]

参考例A-183

参考例A-188

参考例E-10

参考例E-68

参考例E-11

参考例E-64

参考例E-65

参考例E-66

参考例E-67

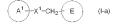
産業上の利用可能性

[0806] 本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)もしくはその塩またはそれらの水和物は、抗マ ラリア剤として極めて有用である。 WO 2006/016548 313 PCT/JP2005/014505

請求の範囲

[1] 式

[化1]



〔式中、A1は、3-ピリジル基または6-キノリル基を意味する;

 X^{1} は、式 $-C(=Y^{1})-NH$ -で表される基を意味する;

 Y^1 は、酸素原子を意味する;

Eは、フリル基、チエニル基またはフェニル基を意味する;

ただし、A¹は、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個 有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ま たは2個有する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗マラリア剤。 「置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルウニルオキシ基、 C_{2-6} アルキールオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{2-6} アルトニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルカナス 基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルアシートルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノエ、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノエ、アルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シー C_{3-8}

WO 2006/016548 314 PCT/JP2005/014505

J基、 $N-C_{_{2-6}}$ アルケニル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $N-C_{_{2-6}}$ アルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $N-C_{_{3-8}}$ シクロアルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $N-C_{_{3-8}}$ ンクロアルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $N-C_{_{3-8}}$ ンクロアルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $-N-C_{_{3-8}}$ シクロアルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $-N-C_{_{3-10}}$ アリール $-N-C_{_{1-6}}$ アルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $-N-C_{_{1-6}}$ アルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアミ/基、 $-N-C_{_{1-6}}$ アルキル $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアシ/基、 $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルアシ/基、 $-N-C_{_{1-6}}$ アルキルスルボニル基および式 $-N-C_{_{1-6}}$ アルコキシカルボニル基。 $-N-C_{_{1-6}}$ アルコキシ基を意味する。 $-N-C_{_{1-6}}$ アルコキシ基を意味する。 $-N-C_{_{1-6}}$ アルコキシ

「置換基群a-2]

C アルキル基、C アルケニル基、C アルキニル基、C シクロアルキル基、Cアリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} $_{0}$ アリール C_{1-6} アルキル基、 $5\sim10$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C アルケニルオキシ基、C アルキニルオキシ基、C シクロアルコキシ基、C 3-8 アリールオキシ基、C 3-8シクロアルキルC アルコキシ基、C 7リールC 7ル コキシ基、5~10員ヘテロ環C,__アルコキシ基、C,__アルキルチオ基、C,__アルケ ニルチオ基、C アルキニルチオ基、C 3-8 シクロアルキルチオ基、C 7リールチ オ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基 、5~10員へテロ環C」。アルキルチオ基、モノーC」。アルキルアミノ基、モノーC。 アルケニルアミノ基、モノーC。アルキニルアミノ基、モノーC。シクロアルキルアミノ 基、モノー C_{6-10} アリールアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、 モノーC。アリールC」アルキルアミノ基、モノー5~10員へテロ環C」。アルキル アミノ基、ジーC、アルキルアミノ基、NーC。アルケニルーNーC、アルキルアミノ 基、 $N-C_{2-6}$ アルキニル $-N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{3-8}$ シクロアルキル-N $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$ アリール $-N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{3-8}$ シクロアルキルC アルキル-N-C アルキルアミノ基、N-C アリールC 1-6 アルキル-N-C₁アルキルアミノ基およびN-5~10員へテロ環C₁アルキルー N-C₁₋₆アルキルアミノ基;

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1

WO 2006/016548 315 PCT/JP2005/014505

ないし3個有する:

[置換基群b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 回員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキン基、 C_{1-6} アルボニル基、 C_{1-6} アルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、デミノ基を1個有していてもよいモノー C_{6-10} アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいNー C_{6-10} アリールアミノ基、アミノ基を1の日本では、トリフルオロメトキシ基および C_{1-6} アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および C_{1-6} アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および C_{1-6} アルキルアミノル基

[2] A¹が、3ーピリジル基(ただし、A¹は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれ る置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。

[置換基群c-1]

[置換基群c-2]

 $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルキール基、 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_{_{6-10}}$ アリール基、 $\mathbf{5}\sim10$ 員へテロ環式基、 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ シクロアルキル $\mathbf{E}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{6-1}}$

WO 2006/016548 316 PCT/JP2005/014505

 $_0$ アリール C_{1-6} アルキル基、 $5\sim10$ 貝 ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} ンクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキルアミノ基、モノー C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー C_{6-10} アリールアミノ基、モノー C_{3-8} ンクロアルキルアミノ基、モノー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基 およびモノー C_{1-6}

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基を1個有していてもよいモノー C_{6-10} アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基

[3] A¹が、3ービリジル基(ただし、A¹は、以下の置換基群。'-1および。'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。 「置換基群。'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルカニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基および C_{1-6} アルキルカルボニル基;

[置換基群c'-2]

 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキン基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、モノー C_{1-6} アルキールアミノ基、モノー C_{2-6} アルケニルアミノ基はよびモノー C_{2-6} アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を 1ないし3個有する:

「置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基および $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基

[4] A¹が、式

[{k2]

(式中、R¹は、水素原子、前記置換基群c-1から選ばれる置換基または前記置換基 群c-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラ リア剤。

[5] Λ¹が、式

[化3]

(式中、R¹は、水素原子、前記置換基群c'-1から選ばれる置換基または前記置換 基群c'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗 マラリア剤。

[6] A¹が、式

[48:4]

(式中、 \mathbf{R}^1 は、水素原子、アミノ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよい \mathbf{C}_{1-6} ルキル基、 \mathbf{C}_{2-6} アルケニル基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基を1個有していてもよいモノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基または \mathbf{C}_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[7] A¹が、式 [化5]

(式中、R¹は、ハロゲン原子を1個有するC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基 である請求項1記載の抗マラリア剤。

[8] A¹が、式

[41:6]

(式中、R¹は、水素原子、アミノ基、メトキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミ ノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗 マラリア剤。

[9] A¹が、式

[{\k;7]

(式中、R¹は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[10] A¹が、6ーキノリル基(ただし、A¹は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。 「置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロ環式基、 C_{3-8} ンクロアルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルカール C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルカールアミノ基

WO 2006/016548 319 PCT/JP2005/014505

、モノー \mathbf{C}_{2-6} アルキニルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{6-10} リールアミノ基、モノー \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{6-10} アリール \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アリール \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルアミノ基、モノー \mathbf{C}_{1-6} アルキルカルボニル基および式ー $\mathbf{C}(=\mathbf{N}-\mathbf{OH})\mathbf{R}^{\mathtt{a}2}$ で表される基(式中、 $\mathbf{R}^{\mathtt{a}2}$ は、前記定義と同意義を意味する。);

[置換基群c-2]

 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{5-10} アリール基、 C_{2-6} アリール基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールと、 C_{1-6} アルキル基、 C_{5-10} アリールと、 C_{1-6} アルキル基、 C_{5-10} アリールと C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルカキン基、 C_{2-6} アルカーン C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルトアミノ基、 C_{3-8} アルコキシ基、 C_{3-8} アルカーン C_{3-

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1 ないし3個有する;

「置換基群d)

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基を1個有していてもよいモノー C_{6-10} アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基

[11] A¹が、6ーキノリル基(ただし、A¹は、以下の置換基群e'-1およびe'-2から選ば れる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。 「置換基群e'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基おさ。

WO 2006/016548 320 PCT/JP2005/014505

よびC アルキルカルボニル基;

「置換基群c'-2]

 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキン基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキン基、モノー C_{1-6} アルキニルアミノ基、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基は、モノー C_{2-6} アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を 1ないし3個有する:

「置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシ基

- [12] A¹が、6-キノリル基である請求項1記載の抗マラリア剤。
- [13] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群e-1 およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である請求項1~12いずれ か1項記載の抗マラリア剤。

「置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキール基、 C_{3-8} ンクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} ンクロアルキリデン C_{1-6} アルコキン基、 C_{2-6} アルキールオキシ基、 C_{6-10} アルコキン基、 C_{6-10} アルコキン基、 C_{6-10} アルコキン基、 C_{6-10} アルコキン基、 C_{6-10} アルコキン基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキン基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキン基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキン基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキンエン国、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、モノー C_{6-10} アリールアミノ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基およびNー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基。 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基。 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基。 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基。 C_{6-10} アルキルアミノ基。 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基。 C_{1-6} アルキルアミノ

[置換基群e-2]

 $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルキニル基、 $\mathbf{C}_{_{6-10}}$ ブリール基、 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ クロアルキル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{6-10}}$ ブリール $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{S}\sim10$ 員へテロ環 $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルウニルオキシ基、 $\mathbf{C}_{_{2-6}}$ アルキニルオキ

WO 2006/016548 321 PCT/JP2005/014505

シ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、モノー C_{6-10} アリールアミノ基、モノー C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基およびN $-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルアミノ基およびN $-C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキルアミノ基およびN $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基:

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群から選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

「置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} ルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 $5\sim10$ 員へテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキンカルボニル基、モノー C_{6-10} アリールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基およびおよび C_{1-6} アルキル基

[14] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群g-1 およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記 載の抗マラリア剤。

「置換基群g-1]

 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベングフリル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、ベングテェニル \mathbf{C}_{1-6} アルキル基、フェノキシ基、 \mathbf{C}_{3-8} シクロアルキル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フェニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、テエニル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、フリル \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基、 \mathbf{C}_{1-6} アルコキシ基。

[置換基群g-2]

 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ シクロアルキル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、フェニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、フリル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、チェニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、ベングフリル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、ベングラリルト $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルキル基、 $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フェノキシ基、 $\mathbf{C}_{_{3-8}}$ シクロアルキル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フェニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フリル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フリル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、ブリンス・ション・エニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フリンス・ション・エニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フリンス・ション・エニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ基、フリンス・ション・エニル $\mathbf{C}_{_{1-6}}$ アルコキシ

WO 2006/016548 322 PCT/JP2005/014505

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1 ないし3個有する:

[置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびCューアルキル基

- [15] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C₁₋₆アルコキンC₁₋₆アルコキンと₁₋₆アルコキン基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記載の杭マラリア剤。
- [16] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、前記置換基群 g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1~12いずれか 1項記載の抗マラリア剤。
- [17] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子も しくはC₁₋₆アルキル基を1個有していてもよいフェニルC₁₋₆アルキル基またはハロゲ ン原子もしくはC₁₋₆アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)で ある請求項1~12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [18] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [19] Eが、2ーフリル基、2ーチエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [20] Eが、2ーフリル基、2ーチエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、nープトキシメ チル基またはnープトキシ基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記載の 抗マラリア剤。
- [21] Eが、2ーフリル基または2ーチエニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくはC₁₋₆ アルキル基を1個有していてもよいフェニルC₁₋₆ アルキル基またはハロゲン原子もしくはC₁₋₆ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記載の抗マラリア剤。

- [22] Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしく はメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメ チル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1~12いず れか1項記載の抗マラリア剤。
- [23] Eが、フェニル基(ただし、Eは、nープトキシメチル基またはnープトキシ基を1個有 する。)である請求項1~12いずれか1項記載の抗マラリア剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

International application No. PCT/JP2005/014505

Int.Cl' A61K31/465, 31/47, 31/4709, 3 409/12	A61P33/06//C07D213/82, 4	05/12,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national	al classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by cl Int. Cl ⁷		,
	tsuyo Shinan Toroku Koho oroku Jitsuyo Shinan Koho	1996-2005 1994-2005
CAPLUS/MEDLINE/WPIDS (STN)	nata base and, where practicable, search terr	is used)
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category* Citation of document, with indication, where ap	propriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X JP 2001-522834 A (Kirin-Amgen, Inc.), 20 November, 2001 (20.11.01),		1-9,13-23
& WO 99/24404 A1 & US & EP 1028945 A1	6022884 A	
Further documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the inten- date and not in conflict with the applicat the principle or theory underlying the in-	ion but cited to understand
*E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the cla considered novel or cannot be considered.	nimed invention cannot be ered to involve an inventive
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other "Y" document of particular relevance; the		nimed invention cannot be
special reason (as specified) *O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	considered to involve an inventive st combined with one or more other such d being obvious to a person skilled in the	ocuments, such combination
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent fa	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search	
02 September, 2005 (02.09.05)	20 September, 2005	(20.09.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)		

国際調査報告

発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int.Cl. A61K31/465, 31/47, 31/4709, A61P33/06 // C07D213/82, 405/12, 409/12

調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.7 A61K31/465, 31/47, 31/4709, C07D213/81-88, 405/12-14, 409/12-14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 1996-2005年 日本国実用新案登録公報 日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
x	JP 2001-522834 A (ブムジ エン・インコー木 レーテット) 2001. 11. 20	1-9、13-23	
	& WO 99/24404 A1 & US 6022884 A & EP 1028945 A1		
		1	
£			

C欄の続きにも文献が列挙されている。

の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

よって進歩性がないと考えられるもの

出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論

上の文献との、当業者にとって自明である組合せに

8829

の日の後に公表された文献

の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
 - 「E」国際出願目前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
 - 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 る文献 (理由を付す)
 - 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

 - 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査報告の発送日 国際調査を完了した日 20, 9, 2005 02 09 2005

国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 日本国特許庁 (ISA/IP)

郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3451